



Filipa Isabel Lourenço Marques

Licenciatura em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Estudo de Impurezas Elementares em
Produtos Farmacêuticos dos Laboratórios
Atral, SA**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Dra. Ana Margarida Cepêda, Laboratórios Atral,
SA

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT-UNL

Júri:

Presidente: Prof. Dra. Ana Isabel Nobre Martins Aguiar de Oliveira Ricardo

Arguente: Eng. Ricardo Jorge Milheiro Dias Tavares Grilo

Vogal: Dra. Ana Margarida Vilares Cepêda



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro 2017

Filipa Isabel Lourenço Marques

Licenciatura em Ciências da Engenharia Química e Bioquímica

**Estudo de Impurezas Elementares em
Produtos Farmacêuticos dos Laboratórios
Atral, SA**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Engenharia Química e Bioquímica

Orientador: Dra. Ana Margarida Cepêda, Laboratórios Atral,
SA

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Eusébio, FCT-UNL

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química

Setembro 2017

Esta dissertação está escrita sob as regras do novo acordo ortográfico.

Estudo de Impurezas Elementares em Produtos Farmacêuticos dos Laboratórios Atral, SA

Copyright © Filipa Isabel Lourenço Marques, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Aos meus pais e à minha irmã,

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade.”

Albert Einstein

Agradecimentos

Quero começar por agradecer aos Laboratórios Atral, SA e a FCT-UNL por me darem a oportunidade de realizar um estágio entre ambas. Esta experiência foi uma mais-valia no meu percurso académico, que me enriqueceu a vários níveis e me ofereceu uma grande bagagem para a vida futura.

Tenho a agradecer a várias pessoas que estiveram presentes neste percurso, não só de estágio mas também ao longo destes cinco anos de faculdade.

À Dra. Ana Margarida Cepêda, minha orientadora, agradeço pelo conhecimento transmitido, pelo tempo que disponibilizou mesmo estando com muito trabalho em mãos e pela oportunidade de participar nas reuniões do Grupo ISO, pois é sempre enriquecedor experimentarmos novos ambientes de trabalho. Aprendi imenso e espero ter contribuído de forma positiva para o grupo.

Ao Eng. Ricardo Grilo, muito obrigada pelo voto de confiança na atribuição do tema de tese, pela preocupação constante em saber como estava a decorrer o trabalho e pela simpatia demonstrada, pois mesmo nos dias mais difíceis estava com um sorriso que sempre me deu mais ânimo.

Ao Prof. Dr. Mário Eusébio, meu co-orientador, obrigado pela entrega não só na realização da tese mas também ao longo das duas unidades curriculares de Projeto, pelo acompanhamento ao longo deste estágio e pela disponibilidade para esclarecimento de dúvidas a qualquer hora do dia, quer fosse por reunião, e-mail ou telefone. Muito obrigada por toda a ajuda e pela constante preocupação!

Às equipas da Garantia e Controlo da Qualidade dos Laboratórios Atral, SA, pela boa receção e disponibilidade demonstrada ao longo deste percurso.

À minha colega de estágio e de gabinete, obrigado Tânia! Este percurso não teria sido tão divertido sem ti, obrigada pelas músicas logo de manhã, pelas conversas e pela amizade.

Agradeço à equipa do Laboratório de Análises do Departamento de Química/LAQV/REQUIMTE, e em especial à Carla pelo apoio durante as semanas de estágio na FCT, foste uma enorme ajuda!

Às minhas colegas de faculdade, Mariana e Mónica, que foram as minhas companheiras ao longo destes cinco anos de todas as aventuras, viagens e momentos menos bons. Agradeço-vos do fundo do coração toda amizade e serão sem dúvida amigas para a vida.

Ao João Ferrão, agradeço todo o companheirismo ao longo deste percurso, os conselhos, a paciência e boa disposição nos momentos menos fáceis.

À minha irmã, um enorme obrigado pelo apoio, pela amizade e carinho ao longo destes cinco anos de curso. Obrigado pela paciência, pelas conversas ao telefone e pelos fins de semana que me recarregavam energias para uma nova semana.

Aos meus pais, agradeço o esforço e o trabalho realizado para eu e a minha irmã estudarmos e tirarmos os nossos cursos, admiro-vos imenso e sem dúvida alguma esta etapa sem vocês não seria possível.

Aos meus avós e ao meu tio, que sempre demonstraram preocupação e ao mesmo tempo alegria. Obrigado por terem tolerado todas as ausências e pelo carinho que sempre me deram.

Aos meus primos e ao meu padrinho, agradeço-vos por toda a força, carinho e amizade que sempre tiveram para comigo ao longo desta caminhada.

Ao Bogalho e à Dolores, obrigada pela amizade e disponibilidade desde o primeiro dia quando vos liguei a dizer que ia estudar para a Caparica.

À D. Piedade, à Sandra e ao Carlos, muito obrigado pela simpatia e carinho que sempre tiveram comigo ao longo destes cinco anos. Nunca me esquecerei da vossa amizade desde o primeiro dia.

Um grande obrigado a todos vós!

Resumo

A presente dissertação surge na sequência da implementação da diretriz ICH Q3D, nos Laboratórios Atral, SA. O principal objetivo deste trabalho é garantir que os produtos farmacêuticos produzidos na empresa apresentem valores de impurezas elementares não prejudiciais à saúde humana.

De forma a dar cumprimento à diretriz ICH Q3D foram selecionados 51 produtos de maior importância para realizar uma avaliação de risco. Esta avaliação foi efetuada com recurso a uma base de dados elaborada, inicialmente, a partir das respostas obtidas dos questionários enviados aos fornecedores das matérias-primas, que entram na composição destes produtos.

Em caso de risco por falta de informação dos fornecedores, foi feito um balanço onde foram selecionadas 21 amostras, às quais se efetuaram as análises em ICP-AES na FCT-UNL. Estas amostras incluíram APIs, excipientes e produtos finais.

No entanto, como as impurezas elementares podem surgir de diversas fontes e por forma a completar esta avaliação de risco, ainda em ICP-AES, analisaram-se 8 soluções extrativas dos materiais de acondicionamento primário e equipamentos de fabrico, 3 formulações laboratoriais de 2 comprimidos e 1 injetável, e 1 utilidade, perfazendo um total de 33 amostras analisadas. A validação do método foi realizada a 3 dos produtos de diferentes formas farmacêuticas, um comprimido revestido, um xarope e um inalável.

Os resultados obtidos destas análises foram acrescentados à base de dados por forma a completar a avaliação de risco dos 51 produtos.

A partir dos resultados obtidos conclui-se que são as matérias-primas as que mais cedem impurezas para o produto final, seguindo-se os equipamentos, os materiais de acondicionamento primário e por último a utilidade. Todavia, não foram detetados níveis de impurezas elementares perto ou a excederem os limites de aceitação da diretriz ICH Q3D.

Palavras-chave: Avaliação de risco, Diretriz ICH Q3D, ICP-AES, Impurezas elementares

Abstract

The present dissertation follows the implementation of the ICH Q3D guideline, in Laboratorios Atral, SA. The main objective of this work is to ensure that pharmaceutical products produced in the company exhibit values of elemental impurities that are not harmful to human health.

In order to comply with the ICH Q3D guideline, 51 products of major importance were selected to carry out a risk assessment. This assessment was made using a database that was, initially, built from answers to questionnaires that were sent to suppliers of the raw materials involved in the composition of the products.

In case of risk due to lack of information from the suppliers, a balance was drawn where 21 samples were selected, which were analyzed as ICP-AES in FCT-UNL. These samples include APIs, excipients and final products.

However, as elemental impurities can originate from several sources and in order to complete this risk assessment, still in ICP-AES, 8 extractive solutions of the materials of primary packaging and manufacturing equipment, 3 laboratory product of 2 tablets and 1 injectable, and 1 utility, were analyzed, making a total of 33 analyzed samples. The validation of the method was performed on 3 of the products of different pharmaceutical forms, one coated tablet, one syrup and one inhalable.

The results obtained from these analyses were added to the database in order to complete the risk assessment of the 51 products.

From the results obtained it was concluded that the raw materials were in fact the major source of impurities to the final product, followed by the equipment, materials of primary packaging and, finally, the utility. However, levels of elemental impurities close to or exceeding the limits of acceptance of the ICH Q3D guideline were not detected.

Key words: Risk assessment, Guideline ICH Q3D, ICP-AES, Elemental impurities

Índice

1. Enquadramento e Motivação	1
1.1. Caso de Estudo.....	2
2. Introdução.....	5
2.1. Enquadramento Legislativo da Diretriz ICH Q3D	5
2.2. Introdução da Diretriz ICH Q3D.....	7
2.2.1. Descrição das Classes de IEs descritas na Diretriz ICH Q3D.....	8
2.2.2. Descrição das Opções 1, 2a, 2b e 3 da Diretriz ICH Q3D	10
2.3. Avaliação de Risco.....	13
2.3.1. Abordagem da Avaliação de Risco do Produto Final e dos Componentes	14
2.3.2. Avaliação de Risco dos Componentes	16
2.3.2.1. Avaliação de Risco de APIs	17
2.3.2.2. Avaliação de Risco de Excipientes	19
2.3.3. Equipamentos e Processos de Fabrico de Medicamentos	22
2.3.4. Fatores Ambientais e Utilidades nos Processos	24
2.3.5. Materiais de Acondicionamento Primário	25
2.3.6. Análise após Identificação de Potenciais Fontes de IEs	27
2.4. Estratégia de Controlo para Produtos Farmacêuticos	28
3. Métodos para Determinação de IEs.....	31
3.1. ICP-AES.....	32
3.2. ICP-MS	34
3.3. Vantagens e Desvantagens do ICP-AES e ICP-MS	35
3.4. Limites Típicos de Detecção de Técnicas de Análise Elementar, ICP-AES e ICP-MS	36
3.5. Validação do Método	37
3.5.1. Parâmetros da Validação do Método Analítico ICP-AES	37
4. Materiais e Métodos	41
4.1. Avaliação de Risco.....	42
4.2. Equipamentos	45
4.2.1. Micro-Ondas e Digestor	45
4.2.2. Ultrassons.....	46
4.2.3. ICP-AES.....	46
4.2.4. Autoclave	47
4.3. Instrumentos de Medição.....	47
4.4. Material Laboratorial.....	47
4.5. Reagentes/Solventes.....	48
4.6. Procedimentos Analíticos de Digestão, Recuperação e Validação.....	49
4.6.1. Métodos de Digestão de Amostras.....	49
4.6.2. Preparação de Soluções Padrão em Matrizes de H ₂ O, HNO ₃ e HCl	51
4.6.3. Ensaio de Recuperação	52
4.6.4. Otimização dos Ensaio de Recuperação	52
4.6.5. Preparação de Soluções Padrão para Análise em ICP-AES.....	53
4.6.6. Validação do Método Analítico ICP-AES.....	54

4.7.	Testes Laboratoriais para Verificar a Contribuição de IEs dos Equipamentos para os Produtos Farmacêuticos	55
4.8.	Ensaio de Extração	58
5.	Discussão de Resultados.....	61
5.1.	Resultados dos Métodos de Digestão e Ensaio de Recuperação.....	61
5.2.	Resultados de Validação.....	64
5.3.	Resultados dos Ensaio das Amostras Seleccionadas	74
5.4.	Resultados dos Equipamentos de Fabrico.....	88
5.5.	Resultados dos Materiais de Acondicionamento Primário (MAPs)	92
5.6.	Resultados da Água como Utilidade	94
6.	Conclusões.....	95
7.	Propostas para Trabalho Futuro	97
8.	Bibliografia.....	99
9.	Anexos.....	103

Índice de Figuras

Figura 1.1 - Estrutura organizacional dos Laboratórios Atral, SA.	2
Figura 2.1 - Linha temporal legislativa da diretriz ICH Q3D.	6
Figura 2.2 - Tabela periódica com a seleção das IEs de acordo com a classe.	8
Figura 2.3 - Potenciais fontes de IEs para o produto acabado	14
Figura 2.4 - Comparação da abordagem da avaliação de produto final e componentes	15
Figura 2.5 - Fontes primárias de IEs em APIs.	17
Figura 2.6 - Pontos a considerar na avaliação de risco dos excipientes.	20
Figura 2.7 - Potenciais fontes de IEs nos excipientes.	21
Figura 2.8 - Fatores de risco associados às embalagens dos fármacos	26
Figura 2.9 - Estratégia de controlo para o produto final.	29
Figura 3.1 - Resumo das estratégias utilizadas para a determinação da quantidade total de IEs em produtos farmacêuticos por métodos baseados em plasma induzido (ICP) publicados na literatura.	31
Figura 3.2 - Sistema de introdução da amostra no plasma radial.	33
Figura 3.3 - Esquema simplificado do funcionamento de um ICP-AES, em configuração radial	34
Figura 3.4 - Esquema simplificado do funcionamento de um ICP-MS	34
Figura 4.1 - Equipamento micro-ondas Multiwave Go Anton Paar na FCT-UNL	45
Figura 4.2 - Digestor DigiPREP Jr, SCP Science na FCT-UNL.	45
Figura 4.3 - Ultrassons marca P SELECTA, modelo ULTRASONICS-H.	46
Figura 4.4 - Equipamento ICP-AES Horiba Jobin-Yvon modelo ULTIMA na FCT-UNL.	46
Figura 4.5 - Autoclave dos Laboratórios Atral, SA.	47
Figura 4.6 - Soluções mãe padrão com A - matriz de água desionizada tipo Milli-Q, B - matriz de HNO ₃ 5% e C - matriz de HCl 5%.	51
Figura 4.7 - Tubos de PP 10 ml com 5 amostras que sofreram ensaios de recuperação.	52
Figura 4.8 - Soluções padrão para calibração de ICP-AES, A -matriz de água desionizada tipo Milli-Q, B -matriz de HNO ₃ 5% e C -matriz de HCl 5%.	53
Figura 4.9 - Vista geral do Reator 2000L (305 PH10).	56
Figura 5.1 - Método de digestão H1 para o Lentocilin S1200 à esquerda e Ecamais 10 mg + 12,5 mg à direita.	61
Figura 9.1 - Curvas das 5 calibrações para o cádmio.	110
Figura 9.2 - Curvas das 5 calibrações para o chumbo.	111
Figura 9.3 - Curvas das 5 calibrações para o arsénio.	112
Figura 9.4 - Curvas das 5 calibrações para o mercúrio.	113
Figura 9.5 - Curvas das 5 calibrações para o cobalto.	114
Figura 9.6 - Curvas das 5 calibrações para o vanádio.	115
Figura 9.7 - Curvas das 5 calibrações para o níquel.	116
Figura 9.8 - Curvas das 5 calibrações para o taládio.	117
Figura 9.9 - Curvas das 5 calibrações para o ouro.	118
Figura 9.10 - Curvas das 5 calibrações para o paládio.	119
Figura 9.11 - Curvas das 5 calibrações para o irídio.	120
Figura 9.12 - Curvas das 5 calibrações para o ósmio.	121

Figura 9.13 - Curvas das 5 calibrações para ródio.	122
Figura 9.14 - Curvas das 5 calibrações para o rutênio.....	123
Figura 9.15 - Curvas das 5 calibrações para o selênio.....	124
Figura 9.16 - Curvas das 5 calibrações para a prata.	125
Figura 9.17 - Curvas das 5 calibrações para a platina.	126
Figura 9.18 - Curvas das 5 calibrações para o lítio.	127
Figura 9.19 - Curvas das 5 calibrações para o antimônio.	128
Figura 9.20 - Curvas das 5 calibrações para o bário.....	129
Figura 9.21 - Curvas das 5 calibrações para o molibdênio.	130
Figura 9.22 - Curvas das 5 calibrações para o cobre.	131
Figura 9.23 - Curvas das 5 calibrações para o estanho.....	132
Figura 9.24 - Curvas das 5 calibrações para o crômio.....	133

Índice de Tabelas

Tabela 2.1 - Concentrações permitidas de IEs para a opção 1	11
Tabela 2.2 - PDEs estabelecidos para as IEs	12
Tabela 2.3 - Elementos considerados para a avaliação de risco dependentes da via de administração	16
Tabela 2.4 - Controlos de GMPs para condições de funcionamento no fabrico de medicamentos	23
Tabela 2.5 - Potencial relativo de interação dos MAPs com diferentes categorias de produtos farmacêuticos	27
Tabela 3.1 - Tabela comparativa entre digestão em vasos abertos e vasos fechados	32
Tabela 3.2 - Comparação entre ICP-AES e ICP-MS de vários parâmetros	35
Tabela 3.3 - Limites típicos de deteção de ICP-AES e ICP-MS	36
Tabela 4.1 - Critérios definidos para as siglas das respostas dos fornecedores.....	42
Tabela 4.2 - Criticidade do risco.....	43
Tabela 4.3 - Dados do produto A para o elemento Cd usando a metodologia inicial.....	44
Tabela 4.4 - Parâmetros Operacionais do ICP-AES.....	46
Tabela 4.5 - Reagentes e Solventes utilizados nos procedimentos analíticos e nas lavagens dos materiais.	48
Tabela 4.6 - Características das soluções comerciais dos 24 elementos.....	48
Tabela 4.7 - Os vários métodos de digestão/preparação utilizados no micro-ondas e no digestor	50
Tabela 4.8 - Procedimentos para a preparação das soluções mãe padrão.	51
Tabela 4.9 - Procedimentos da preparação dos padrões para a calibração do ICP-AES.....	53
Tabela 4.10 - Procedimento de etapas do reator 2000L (305 PH10).....	56
Tabela 4.11 - Matérias-primas das formulações laboratoriais e respetivos equipamentos de produção.....	57
Tabela 5.1 - Métodos de digestão escolhidos para as diferentes amostras (“X “=não digere; “Certo” =digere; “Certo+sublinhado”=método selecionado; “Produto selecionado”=validação).....	62
Tabela 5.2 - Resultados dos ensaios de recuperação para as diferentes técnicas de digestão das diferentes amostras (A vermelho estão valores fora da gama $50 < TR(\%) < 150$).....	63
Tabela 5.3 - Resultados do Cefradur 1g.....	65
Tabela 5.4 - Resultados do Lisomucin.....	66
Tabela 5.5 - Resultados do Rinerge.....	67
Tabela 5.6 - Resultados de TR para o Cefradur 1g com 9 determinações, 3 por cada nível (A vermelho estão valores fora da gama $50 < TR(\%) < 150$).....	68
Tabela 5.7 - Resultados de TR para o Lisomucin e Rinerge com 3 determinações, 1 por cada nível de concentração (A vermelho são valores fora da gama $50 < TR(\%) < 150$).....	69
Tabela 5.8 - Resultados para o nível 100% de 6 medições para o Cefradur 1g (A vermelho são valores fora da gama $50 < TR(\%) < 150$).....	70
Tabela 5.9 - Resultados para o nível 100% de 2 medições para o Lisomucin e Rinerge (A vermelho são valores fora da gama $50 < TR(\%) < 150$).....	71
Tabela 5.10 - Resultados das 24 IEs de R, R ² , LD e LQ.....	72
Tabela 5.11 - Resultados de estabilidade para o Lisomucin e Rinerge.....	73
Tabela 5.12 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes de Cefradur 1g.....	75
Tabela 5.13 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Ecamaís 10 mg+12,5mg.....	76
Tabela 5.14 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Açúcar.....	77

Tabela 5.15 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes da Lactose Anidra.....	78
Tabela 5.16 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Lentocilin S1200.	79
Tabela 5.17 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Alprazolam Pazolam 0,5 mg.	80
Tabela 5.18 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Lisomucin.	81
Tabela 5.19 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Diclodent.....	82
Tabela 5.20 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Rinerge.....	83
Tabela 5.21 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Betamox 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml.	84
Tabela 5.22 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes da Penicilina sódica 1 M.U.I.	85
Tabela 5.23 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes da Penicilina G Potássica 1000000F.....	86
Tabela 5.24 - Resultados de ICP-AES das amostras em que se fez a análise só de 1 lote.....	87
Tabela 5.25 - Resultados dos ensaios de extração às placas de teflon e inox 316L.	88
Tabela 5.26 - Resultados do procedimento ao reator 2000L 305 PH10.	89
Tabela 5.27 - Resultados das formulações laboratoriais e dos respectivos produtos (A vermelho são valores resultantes de IEs superiores na formulação laboratorial).	91
Tabela 5.28 - Resultados da análise em ICP-AES dos ensaios de extração aos MAPs.	93
Tabela 5.29 - Resultados do ICP-AES da água utilizada como utilidade nos Laboratórios Atral,SA.....	94
Tabela 6.1 - Criticidade do risco das potenciais fontes de IEs.....	96
Tabela 9.1 - Dados referentes ao produto A para as IEs Pb, As, Hg e Co.	104
Tabela 9.2 - Dados referentes ao produto A para as IEs V, Ni, Tl e Au.....	105
Tabela 9.3 - Dados referentes ao produto A para as IEs Pd, Ir, Os e Rh.	106
Tabela 9.4 - Dados referentes ao produto A para as IEs Ru, Se, Ag e Pt.	107
Tabela 9.5 - Dados referentes ao produto A para as IEs Li, Sb, Ba e Mo.	108
Tabela 9.6 - Dados referentes ao produto A para as IEs Cu, Sn e Cr.....	109
Tabela 9.7 - Dados das curvas de calibração do cádmio.....	110
Tabela 9.8 - Dados das curvas de calibração do chumbo.	111
Tabela 9.9 - Dados das curvas de calibração do arsénio.	112
Tabela 9.10 - Dados das curvas de calibração do mercúrio.....	113
Tabela 9.11 - Dados das curvas de calibração do cobalto.	114
Tabela 9.12 - Dados das curvas de calibração do vanádio.....	115
Tabela 9.13 - Dados das curvas de calibração do níquel.....	116
Tabela 9.14 - Dados das curvas de calibração do taládio.	117
Tabela 9.15 - Dados das curvas de calibração do ouro.....	118
Tabela 9.16 - Dados das curvas de calibração do paládio.	119
Tabela 9.17 - Dados das curvas de calibração do irídio.	120
Tabela 9.18 - Dados das curvas de calibração do ósmio.	121
Tabela 9.19 - Dados das curvas de calibração do ródio.....	122
Tabela 9.20 - Dados das curvas de calibração do ruténio.....	123
Tabela 9.21 - Dados das curvas de calibração do selénio.....	124
Tabela 9.22 - Dados das curvas de calibração da prata.	125
Tabela 9.23 - Dados das curvas de calibração da platina.	126

Tabela 9.24 - Dados das curvas de calibração do lítio.	127
Tabela 9.25 - Dados das curvas de calibração do antimônio.	128
Tabela 9.26 - Dados das curvas de calibração do bário.	129
Tabela 9.27 - Dados das curvas de calibração do molibdênio.	130
Tabela 9.28 - Dados das curvas de calibração do cobre.	131
Tabela 9.29 - Dados das curvas de calibração do estanho.	132
Tabela 9.30 - Dados das curvas de calibração do crômio.	133

Lista de Abreviaturas e Siglas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

API(s) - *Active Pharmaceutical Ingredients*

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

DRAP LVT - Direção Regional de Agricultura e Pescas de Lisboa e Vale do Tejo

EMA - *European Medicines Agency*

EP - *European Pharmacopoeia*

EWG - *Expert Working Group*

FCT-UNL - Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa

FDA - *Food and Drug Administration*

FLP - Formas Líquidas e Pastosas

FMEA - *Failure Mode Effects Analysis*

FMECA - *Failure Mode Effects and Criticality Analysis*

FSO1 - Formas Sólidas Orais Gerais

FSO2 - Formas Sólidas Orais Penicilínicas

FSO3 - Formas Sólidas Orais Cefalosporínicas

FTA - *Fault Tree Analysis*

GMP - *Good Manufacturing Practice*

GQ - Garantia da Qualidade

HACCP - *Hazard Analysis and Critical Control Points*

HAZOP - *Hazard Operability Analysis*

ICH - *International Conference on Harmonisation*

ICP-AES - *Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy* (Espetroscopia de emissão atômica por plasma induzido)

ICP-MS - *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (Espetrometria de massa por plasma induzido)

IE(s) - Impurezas elementares

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

INJ.2-UP - Unidade Injetável Penicilínicas

INJ.3-UC - Unidade Injetável Cefalosporínicas

IPAC-RS - *International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation and Science*

IPECAmericas - *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas*

JP - *Japanese Pharmacopoeia*

LAQV - Laboratório Associado para a Química Verde

LDPE - *Low Density Polyethylene*

MAP(s) - Materiais de Acondicionamento Primário

OMS - Organização Mundial de Saúde

PE - *Polyethylene*

PET - *Poly(ethylene terephthalate)*

PHA - *Preliminary Hazard Analysis*

PP - *Polypropylene*

PVC - *Polyvinyl Chloride*

TMA - *Trace Metal Analysis*

USP - *United States Pharmacopoeia*

WFI - *Water for injectables* (Água para preparação de injetáveis)

Lista de Símbolos

b - Ordenada na origem

C_{branco} - Concentração de impureza elementar no branco (ppm)

C_f/C_i - Concentração final/Concentração inicial

C_{amostra+branco} - Concentração de impureza elementar na amostra com o branco (ppm)

C_{amostra+branco+padrão} - Concentração de impureza elementar na amostra com o branco e adição padrão (ppm)

C_{IE} - Concentração de impureza elementar na amostra isolada (ppm)

CP - Concentração preparada (ou nominal) (ppm)

CR - Concentração de recuperação (ppm)

LD - Limite de detecção

LQ - Limite de quantificação

m - Declive da curva de calibração do analito

PDE(s) - *Permitted Daily Exposure* (Exposição diária permitida) ($\mu\text{g}/\text{dia}$)

ppm - Parte por milhão

R - Coeficiente de correlação

R² - Coeficiente de determinação

CV_r - Coeficiente de variação de repetibilidade (%)

TR - Taxa de recuperação (%)

σ - Desvio padrão

\bar{X} - Média (ppm)

1. Enquadramento e Motivação

O controlo das impurezas elementares (IEs) tem sido um tema bastante discutido nos últimos anos, pelo facto destas poderem originar efeitos toxicológicos indesejáveis no ser humano. Neste sentido, existiram algumas alterações na legislação referente a este controlo [1, 2].

Na *International Conference on Harmonisation* (ICH), a mudança consistiu na chegada da diretriz ICH Q3D, considerada uma das maiores alterações legislativas relativas às impurezas. Esta diretriz exige o controlo de 24 IEs nos produtos finais e requer que todas as indústrias farmacêuticas nacionais adotem estratégias, até Dezembro de 2017, para assegurar a qualidade dos produtos farmacêuticos em prol da saúde pública [2-5].

Relativamente à implementação das novas estratégias introduzidas nas indústrias farmacêuticas, estas apresentam mais vantagens em comparação com os procedimentos analíticos de metais pesados já existentes, envolvendo uma metodologia mais específica, ampliando a gama de elementos detetados e diminuindo os níveis de deteção [1].

O principal objetivo deste trabalho é a realização de uma avaliação de risco para o estudo das 24 IEs em 51 produtos finais dos Laboratórios Atral, SA para dar cumprimento à diretriz ICH Q3D. Sendo estas IEs : Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, Pt, Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn e Cr.

Para proceder à avaliação de risco será necessário começar por solicitar aos fornecedores de matérias-primas uma declaração/questionário com os dados do conteúdo de IEs presentes nas mesmas, de modo a certificar a qualidade dos *Active Pharmaceutical Ingredients* (APIs) e excipientes que fornecem à empresa [3].

Quando a informação por parte dos fornecedores for escassa e o estudo dos produtos farmacêuticos apresentar um risco elevado, proceder-se-á à realização de testes analíticos para quantificar as 24 IEs nas matérias-primas recorrendo ao equipamento *Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy* (ICP-AES), no Laboratório de Análises do Departamento de Química/Laboratório Associado para a Química Verde (LAQV)/REQUIMTE na FCT-UNL.

Contudo as IEs poderão estar presentes no medicamento provenientes não só das matérias-primas mas também de outras fontes como equipamentos de fabrico, materiais de acondicionamento primário (MAPs) e utilidades.

De forma a completar a avaliação de risco será analisada a utilidade (água purificada) utilizada nos Laboratórios Atral, SA. Proceder-se-á à realização de ensaios de extração dos MAPs (tampas, rolhas e frascos) e de materiais dos equipamentos de fabrico (placas de teflon e inox 316L), no laboratório de controlo de qualidade da empresa.

Para além disso, serão ainda efetuadas experiências com o objetivo de comparar o teor de IEs nas amostras antes e após a passagem pelos equipamentos.

Para a realização das análises na FCT-UNL será necessário desenvolver técnicas de extração e métodos de digestão das amostras, procedendo-se também à validação do método analítico.

1.1. Caso de Estudo

Os Laboratórios Atral, SA dedicam-se ao desenvolvimento, produção e controlo de qualidade de diversos medicamentos, tendo sempre em consideração as *Good Manufacturing Practice* (GMPs) [6].

O Atral iniciou a sua atividade como uma pequena farmácia em Alcântara e mais tarde foram criados os Laboratórios Atral, SA, precursores no fabrico de antibióticos em Portugal. A partir de 1956 o aumento das exportações levou a um consequente aumento no volume de vendas. Por este motivo, a necessidade em matérias-primas aumentou, o que levou ao planeamento da construção de instalações fabris [7].

Após a aprovação destas instalações pela *Food and Drug Administration* (FDA), iniciou-se uma parceria com a empresa Cipan, localizada na Vala do Carregado, deslocando-se os Laboratórios Atral, SA para o mesmo local. Surge, assim, o grupo AtralCipan que compreende as empresas Atral, Cipan e Pharbal [8].

Em 2016, os Laboratórios Atral, SA são comprados pela Medifarma, um grupo farmacêutico peruano fundado em 1975 e sediado em Lima que tem vindo a crescer na América Latina, e onde detém fábricas no Brasil (São Paulo) e no Uruguai (Montevidéu). Este grupo em Junho, juntou ao seu portfólio de empresas uma das dez maiores exportadoras do setor em Portugal, especializada na área das penicilinas e antibióticos [9, 10].

Os Laboratórios Atral, SA estão divididos em três edifícios: 10, 25 e 40. Na Figura 1.1 apresenta-se a estrutura organizacional dos setores de produção em cada um dos edifícios, que possuem os respetivos armazéns.

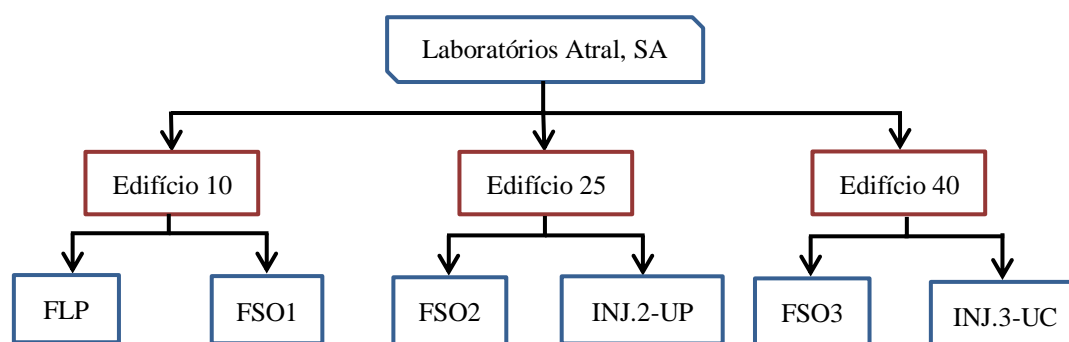


Figura 1.1 - Estrutura organizacional dos Laboratórios Atral, SA.

Como pode ser observado na Figura 1.1, o edifício 10 é constituído por dois setores de produção, sendo estes:

- Formas Líquidas e Pastosas (FLP), responsável pela produção de cremes e pomadas, xaropes, loções capilares, sprays nasais, soluções orais, supositórios e óvulos;
- Formas Sólidas Orais Gerais (FSO1), responsável pela produção de saquetas, comprimidos e cápsulas;

No edifício 10, além dos setores de produção, é onde se encontram a oficina de manutenção, o setor da Garantia de Qualidade (GQ), os laboratórios de controlo de qualidade e de investigação e desenvolvimento. Inserindo-se esta dissertação no setor da GQ.

Relativamente ao edifício 25, a sua produção encontra-se dividida por dois sectores, sendo estes:

- Formas Sólidas Orais Penicilínicas (FSO2), responsável pela produção de saquetas, comprimidos, cápsulas e suspensões penicilínicas;
- Unidade Injetável Penicilínicas (INJ.2-UP), responsável pela produção de pós penicilínicos para preparação de injetáveis.

O edifício 40 também está dividido por dois setores:

- Formas Sólidas Orais Cefalosporínicas (FSO3), responsável pela produção de comprimidos, cápsulas e suspensões cefalosporínicas;
- Unidade Injetável Cefalosporínicas (INJ.3-UC), responsável pela produção de pós cefalosporínicos para preparação de injetáveis.

A produção de medicamentos da família das Penicilinas e das Cefalosporinas é segregada dos restantes setores de produção, devido à sua potencial ação alergizante.

2. Introdução

2.1. Enquadramento Legislativo da Diretriz ICH Q3D

Nas últimas décadas verificaram-se mudanças na *European Pharmacopoeia* (EP), na *United States Pharmacopoeia* (USP) e na ICH. Estas alterações consistiram em novas legislações no controlo de IEs em produtos farmacêuticos e em novas estratégias para a sua análise [1].

As alterações na EP consistem na remoção da monografia de metais pesados, que corresponde ao capítulo geral 2.4.8 de Ph. Eur. Edição 9 como representado na Figura 2.1 e à substituição do capítulo 5.20 de catalisadores metálicos ou resíduos de reagentes metálicos pela diretriz ICH Q3D [2, 3, 11-13].

Como representado na Figura 2.1, na USP, o capítulo USP <231> de testes de metais pesados que abrange 11 elementos (Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu, Mo e Se) foi removido e surgiram os capítulos USP <232> que apresenta os limites das IEs, USP <2232> que fornece limites para IEs para suplementos dietéticos e USP <233> que descreve dois procedimentos dos métodos analíticos ICP-AES e *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* (ICP-MS), e estes novos capítulos abrangem 15 elementos (Cd, Pb, As, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Cr, Mo, Ni, V e Cu). Deste modo a USP pretende alinhar completamente estes capítulos com a diretriz ICH Q3D [2, 13-19].

Até ao momento as diretrizes ICH implementadas relativas ao controlo de impurezas, visam principalmente o controlo das impurezas orgânicas e não fornecem limites adequados para impurezas inorgânicas: a diretriz Q3A visa o controlo das impurezas nos princípios ativos, a diretriz Q3B abrange os produtos finais e a diretriz que diz respeito aos solventes residuais Q3C controla as impurezas orgânicas voláteis. Surgiu nesta sequência a ICH Q3D que apresenta como objetivo o controlo de um leque mais abrangente de impurezas, orgânicas e inorgânicas, composto por um total de 24 elementos [3, 4, 13, 20-24].

A ICH publicou a versão final da diretriz ICH Q3D em Dezembro de 2014. No entanto, os produtos administrados na pele e nos seus apêndices (por exemplo, pelos, unhas) continuam a ser a maior área onde os *Permitted Daily Exposure* (PDEs) para IEs não foram estabelecidos.

Para incluir os PDEs para a via de administração cutânea e transdérmica em Setembro de 2016 a comissão gestora do ICH aprovou a revisão da diretriz ICH Q3D, o que levou ao estabelecimento do *Expert Working Group* (EWG) para desenvolver níveis dos PDEs das 24 IEs incluídas na diretriz ICH Q3D, para produtos administrados por estas vias de administração [3, 20, 25, 26].

A revisão da diretriz inclui assim a incorporação dos PDEs para novas IEs, novas rotas de administração e uma revisão dos PDEs para as IEs que já se encontram presentes na ICH Q3D, à medida que os novos dados toxicológicos de IEs se tornam disponíveis, o que poderá demorar entre 12 a 18 meses após Setembro de 2016 [20, 25, 26].

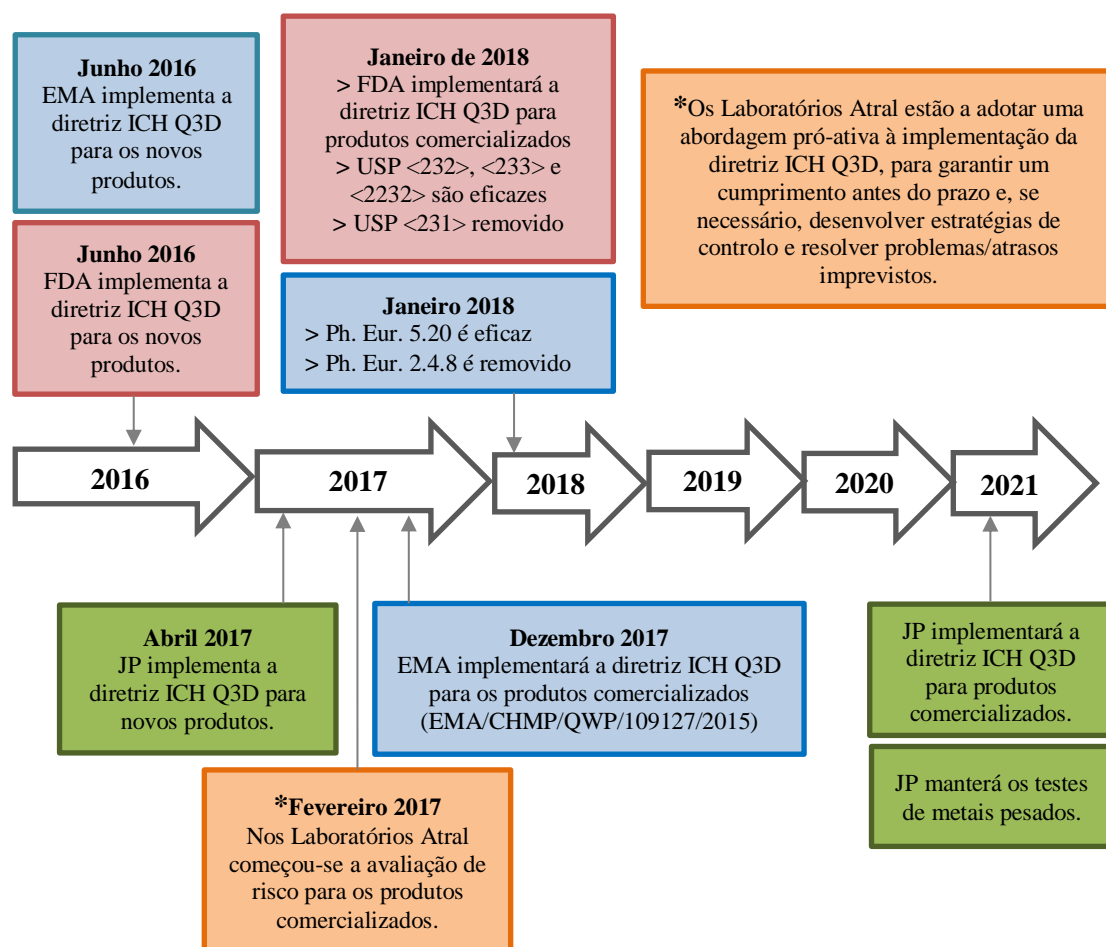


Figura 2.1 - Linha temporal legislativa da diretriz ICH Q3D [13, 27].

As indústrias pertencentes à Comunidade Europeia ou que pretendam comercializar os seus produtos na Europa, necessitam da aprovação pela *European Medicines Agency* (EMA). Da mesma forma, quando um medicamento está em vias de ser comercializado, a aprovação nos Estados Unidos da América será efetuada pela FDA [28, 29].

A EMA anunciou que as novas exigências entravam em vigor na União Europeia para os novos medicamentos em Junho de 2016 e para os medicamentos anteriormente já autorizados/comercializados, em Dezembro de 2017 como está representado na Figura 2.1 [2, 3]. Esta figura mostra as etapas desde 2016 até 2021 da legislação que diz respeito a esta diretriz, encontrando-se os Laboratórios Atral, SA identificados com o símbolo *.

A FDA, dos Estados Unidos adotará os mesmos prazos da EMA para os novos medicamentos mas para os medicamentos comercializados o prazo será Janeiro de 2018.

Na *Japanese Pharmacopoeia* (JP) a implementação da diretriz ICH Q3D para novos produtos terminou em Abril de 2017 e será implementada para produtos comercializados até 2021. Esta manterá da mesma forma os testes de metais pesados.

As entidades reguladoras portuguesas que supervisionam os setores de produção de medicamentos são a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P (INFARMED), a nível de medicamentos para uso humano, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), para os medicamentos de uso veterinário e a Direção Regional de Agricultura e Pescas de Lisboa e Vale do Tejo (DRAP LVT), para suplementos alimentares. Estas entidades efetuam regularmente inspeções à indústria farmacêutica para verificar e garantir que todos os produtos, processos e documentação estão conformes [30]. No caso do cumprimento da diretriz ICH Q3D, como esta não abrange medicamentos para uso veterinário será o INFARMED a entidade responsável pela supervisão deste tema na indústria farmacêutica portuguesa.

A principal missão das entidades referidas acima é garantir que todos os medicamentos comercializados são seguros, isto é, que o seu fabrico está autorizado e validado segundo as normas, incluindo a diretriz ICH Q3D, mas também assegurar que os produtos apresentam a qualidade pretendida para a sua finalidade [28-30].

2.2. Introdução da Diretriz ICH Q3D

A diretriz ICH Q3D foi implementada com o objetivo de estabelecer uma política global no controlo de IEs a nível qualitativo e quantitativo em produtos finais. Esta aplica-se aos novos produtos farmacêuticos e aos produtos já autorizados, abrangendo produtos que contêm proteínas, polipéptidos purificados, polinucleótidos e oligossacáridos produzidos sinteticamente. No entanto, a mesma diretriz não se aplica aos produtos à base de plantas, radio fármacos, vacinas, extratos alergénicos, células (terapia celular) e genes (terapia genética) [3].

Existem três fases nesta diretriz [2, 3, 20]:

- A avaliação dos dados de toxicidade para potenciais IEs;
- Estabelecimento de um PDE para cada elemento de preocupação toxicológica;
- Aplicação de uma estratégia para controlar as IEs em produtos farmacêuticos.

A diretriz ICH Q3D introduz limites toxicológicos de PDEs para 24 elementos divididos em 3 classes, para medicamentos administrados por via oral, parentérica e inalação. Sendo estes PDEs baseados na avaliação da toxicidade das IEs para o paciente, de forma a proteger a saúde pública da população [2].

Esta diretriz fornece 4 opções que descrevem abordagens para assegurar que o medicamento não excede os limites de PDEs estabelecidos e no apêndice 4 desta diretriz estão presentes os exemplos com a execução de cada uma das opções [3, 31].

Contudo na implementação da diretriz ICH Q3D, o processo de execução e documentação da avaliação de risco é bastante complexo. Apesar da diretriz ICH Q3D se concentrar na qualidade do produto final e estabelecer limites específicos para este, a avaliação real do risco afetará todas as

etapas do fabrico de um medicamento, sendo necessário avaliar ou quantificar o risco associado a fatores como utilidades, MAPs, equipamentos de fabrico e principalmente as matérias-primas (APIs e excipientes) [31].

É necessário analisar os fatores de risco relevantes e, sempre que possível, fazer a ponderação destes riscos com base em considerações apropriadas, procurando identificar onde os riscos podem ser determinados como insignificantes [31].

No entanto, sempre que a avaliação de risco identificar a necessidade de ensaios para determinação dos níveis de IEs para os elementos que apresentem alguma preocupação, deve-se recorrer à tecnologia analítica sensível e específica, ICP-AES ou ICP-MS, aumentando ainda mais a complexidade da avaliação de risco [31].

Concluindo, a diretriz ICH Q3D apresenta à indústria farmacêutica a introdução de novas tecnologias analíticas que substituem o teste de metais pesados, com o estabelecimento de limites novos e específicos para os 24 elementos. A mesma fornece informação suficiente para o desenvolvimento de uma estratégia de controlo baseada no risco usando os princípios da avaliação de risco descritos na ICH Q9, que se resumem em identificar, gerir e minimizar os riscos, de modo a garantir a qualidade dos medicamentos [3, 31, 32].

2.2.1. Descrição das Classes de IEs descritas na Diretriz ICH Q3D

As impurezas podem ser entidades, orgânicas ou inorgânicas, cujas fórmulas químicas incluem elementos das seguintes séries da tabela periódica: metais de transição, semimetais, lantanídeos, actinídeos e outros metais [2, 4, 15, 27].

A diretriz ICH Q3D divide as IEs em 3 classes, com base na toxicidade e probabilidade de ocorrência no fármaco. Na Figura 2.2 estão presentes estas IEs, a vermelho está a classe 1, a cor de laranja a classe 2 e a verde a classe 3 [3, 15].

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Classe 1: Os elementos As, Cd, Hg e Pb são significativamente tóxicos para o ser humano através de todas as potenciais fontes de IEs e vias de administração. A sua presença em produtos farmacêuticos provém tipicamente de matérias-primas que são extraídas de minas, como por exemplo os excipientes. Devido à sua natureza única, estes quatro elementos requerem consideração durante a avaliação de risco e o resultado da avaliação irá determinar se os componentes/matérias-primas requerem ou não controlos adicionais apropriados, para garantir que o PDE será cumprido.

Classe 2: Os elementos nesta classe são geralmente considerados como tóxicos para o ser humano, dependentes da via de administração. Os elementos da classe 2 são ainda divididos nas sub-classes **2A** e **2B** com base na sua probabilidade relativa de ocorrência no produto farmacêutico.

Classe 2A: Os elementos desta classe são: Co, Ni e V. Estes têm uma probabilidade relativamente alta de ocorrência no produto farmacêutico e portanto tem de ser considerados na avaliação de risco para todas as potenciais fontes de IEs e vias de administração.

Classe 2B: Os elementos desta classe são: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se e Tl. Estes têm uma probabilidade reduzida de ocorrência no medicamento devido à sua baixa abundância e baixo potencial de co-isolamento com outros materiais. Consequentemente, podem ser excluídos da avaliação de risco, a menos que sejam intencionalmente adicionados durante o fabrico de APIs, excipientes ou outras matérias-primas do medicamento.

Classe 3: Os elementos desta classe incluem: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb e Sn. Os mesmos apresentam uma toxicidade relativamente baixa pela via oral de administração, no entanto podem requerer de consideração na avaliação de risco para as vias de inalação e parentérica. Deste modo, para a via de administração oral, a menos que estes elementos sejam intencionalmente adicionados ou a menos que o PDE específico esteja acima de 500 µg/dia, não necessitam de ser considerados durante a avaliação de risco. Para os produtos parentéricos e de inalação, o potencial de inclusão destas IEs deve ser considerado durante a avaliação de risco.

Outros elementos: Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W e Zn. Algumas destas IEs não são abordadas nesta diretriz, devido à sua baixa toxicidade inerente e/ou diferenças nas legislações nacionais. Se estas IEs estão presentes no fármaco, elas são abordadas por outras diretrizes e/ou legislações que podem ser aplicadas a elementos específicos (por exemplo, Al para a função renal comprometida, Mn e Zn para pacientes com função hepática comprometida).

2.2.2. Descrição das Opções 1, 2a, 2b e 3 da Diretriz ICH Q3D

As opções listadas nesta seção descrevem algumas abordagens para estabelecer concentrações de IEs em produtos farmacêuticos, ou em componentes/matérias-primas que entram nos produtos farmacêuticos de forma a assegurar que o medicamento não excede os limites de PDEs estabelecidos.

Na escolha de uma opção específica, deve-se ter conhecimento ou fazer suposições sobre a dose diária máxima do medicamento. Podem ser utilizados os limites de concentração permitidos da diretriz [3]:

- Como ferramenta na avaliação de risco para comparar os níveis observados ou previstos com os PDEs;
- Em discussões com fornecedores para ajudar a estabelecer controlos “up stream” que assegurem que o produto não excede os PDEs;
- Para desenvolver processos de controlo de IEs;
- Para transmitir informação sobre os controlos das IEs assim que seja necessário.

Pelo facto de existirem várias fontes de IEs nos produtos farmacêuticos ao aplicar qualquer uma das opções descritas abaixo, as IEs dos MAPs e dos equipamentos de fabrico devem ser tidas em conta no caso de existirem contribuições destas fontes para o produto final, e assim antes de se calcular a concentração máxima permitida nos restantes componentes (APIs e excipientes) subtrai-se a quantidade diária estimada ingerida destas fontes ao PDE [3].

No entanto, se for determinado durante a avaliação de risco que os MAPs e os equipamentos de fabrico não contribuem para o nível de IEs no medicamento, não é necessário considerar [3].

❖ **Opção 1: Limites de concentração elementar permitidos comuns aos componentes no produto final, para produtos com doses diárias não superiores a 10 gramas**

A opção 1 não implica que todos os elementos estejam presentes na mesma concentração, mas fornece uma abordagem simplificada dos cálculos. Assume que a dose diária máxima de medicamento é 10 gramas ou menos, e que as IEs identificadas na avaliação de risco estão presentes em todos os componentes do medicamento.

Usando uma dose diária permitida de 10 gramas de produto, esta opção permite a determinação, pela Equação 2.1, de uma concentração elementar máxima permitida, comum para os componentes, em microgramas por grama. As concentrações permitidas encontram-se na Tabela 2.1 e os PDEs estabelecidos para as IEs na Tabela 2.2 [3].

$$\text{Concentração IE } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g}} \right) = \frac{\text{PDE } \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{dia}} \right)}{\text{Dose diária permitida do fármaco } \left(\frac{\text{g}}{\text{dia}} \right)} \quad \text{Equação 2.1}$$

Na avaliação de risco, se todos os componentes dos medicamentos não excederem as concentrações da opção 1 para todos os elementos identificados, então todos estes componentes podem ser utilizados em qualquer proporção no medicamento. Se as concentrações da Tabela 2.1 não forem aplicadas, então devem ser seguidas as opções 2a, 2b ou 3 [3].

Tabela 2.1 - Concentrações permitidas de IEs para a opção 1 [3].

Classes	IE	Concentração Oral (µg/g)	Concentração Parental (µg/g)	Concentração Inalação (µg/g)
1	Cd	0,5	0,2	0,2
	Pb	0,5	0,5	0,5
	As	1,5	1,5	0,2
	Hg	3	0,3	0,1
2A	Co	5	0,5	0,3
	V	10	1	0,1
	Ni	20	2	0,5
2B	Tl	0,8	0,8	0,8
	Au	10	10	0,1
	Pd	10	1	0,1
	Ir	10	1	0,1
	Os	10	1	0,1
	Rh	10	1	0,1
	Ru	10	1	0,1
	Se	15	8	13
	Ag	15	1	0,7
	Pt	10	1	0,1
3	Li	55	25	2,5
	Sb	120	9	2
	Ba	140	70	30
	Mo	300	150	1
	Cu	300	30	3
	Sn	600	60	6
	Cr	1100	110	0,3

Tabela 2.2 - PDEs estabelecidos para as IEs [3].

Classes	IE	PDE oral (µg/dia)	PDE parental (µg/dia)	PDE inalação (µg/dia)
1	Cd	5	2	2
	Pb	5	5	5
	As	15	15	2
	Hg	30	3	1
2A	Co	50	5	3
	V	100	10	1
	Ni	200	20	5
2B	Tl	8	8	8
	Au	100	100	1
	Pd	100	10	1
	Ir	100	10	1
	Os	100	10	1
	Rh	100	10	1
	Ru	100	10	1
	Se	150	80	130
	Ag	150	10	7
	Pt	100	10	1
3	Li	550	250	25
	Sb	1200	90	20
	Ba	1400	700	300
	Mo	3000	1500	10
	Cu	3000	300	30
	Sn	6000	600	60
	Cr	11000	1100	3

❖ **Opção 2a: Limites de concentração elementar permitidos comuns aos componentes no produto final, para um produto final com uma dose diária específica**

Nesta opção a dose diária máxima ingerida de produto não é assumida como sendo de 10 gramas como acontece na opção 1. A concentração elementar máxima permitida, comum para os componentes é então determinada usando a Equação 2.1 com a dose diária máxima real ingerida retirada das bulas e os PDEs da Tabela 2.2. Deste modo, se todos os componentes de um medicamento não excederem as concentrações da opção 2a para todos os elementos alvo identificados na avaliação de risco, todos estes componentes podem ser utilizados em qualquer proporção no medicamento [3].

❖ **Opção 2b: Limites de concentração elementar permitidos em componentes individuais de um produto final com uma dose diária específica**

Esta opção necessita de informação adicional que o requerente pode reunir/pedir aos fornecedores, em relação ao potencial das IEs estarem presentes nos componentes do medicamento. O mesmo requerente pode estabelecer concentrações permitidas com base na distribuição de elementos

nos componentes (por exemplo, concentrações mais elevadas em componentes com a presença de um elemento em questão) [3].

No caso da IE ser identificada como potencialmente presente nos componentes do medicamento, a quantidade máxima esperada da IE no produto final pode ser calculada multiplicando a massa de cada componente vezes a concentração da IE, estabelecida pelo requerente/fornecida pelos fornecedores de matérias-primas e por fim somar todos os componentes do medicamento, como descrito na Equação 2.2 [3].

A quantidade total da IE no fármaco, calculada pela Equação 2.2, deve estar em conformidade com os PDEs indicados na Tabela 2.2, caso contrário deve ser justificado de acordo com outras secções relevantes desta diretriz [3].

No caso da avaliação de risco ter determinado que um elemento específico não será uma potencial IE para um componente, não há necessidade de estabelecer um resultado quantitativo para esse elemento nesse componente [3].

Esta abordagem permite que a concentração máxima permitida de um elemento em certos componentes do medicamento possa ser superior ao limite da opção 1 ou da opção 2A, no entanto esta deve ser compensada por concentrações permitidas mais baixas nos outros componentes [3].

$$PDE (\mu g / dia) \geq \sum_{k=1}^N C_k \times M_k \quad \text{Equação 2.2}$$

K - Componentes que entram no produto farmacêutico

C_k - Concentração permitida de IE do componente k ($\mu g / g$)

M_k - Massa do componente k que entra no produto farmacêutico (g / dia)

❖ Opção 3: Análise do produto acabado

A concentração de cada elemento pode ser medida no produto final e a Equação 2.1 pode ser utilizada com a dose diária máxima do produto final para calcular uma concentração máxima permitida da IE neste [3].

2.3. Avaliação de Risco

A avaliação de risco passa por seguir um procedimento de análise em que primeiramente se avaliam e identificam os riscos existentes, de seguida procede-se a uma análise e estimativa dos mesmos, e também se propõem formas de minimizar os riscos identificados. As indústrias farmacêuticas e entidades reguladoras recorrem a algumas das seguintes ferramentas de análise para gestão de riscos [32, 35]:

- *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA);
- *Failure Mode Effects and Criticality Analysis* (FMECA);
- *Fault Tree Analysis* (FTA);

- *Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)*;
- *Hazard Operability Analysis (HAZOP)*;
- *Preliminary Hazard Analysis (PHA)*.

Estas ferramentas estão descritas em pormenor na diretriz ICH Q9 - Anexo 1 e podem ser adaptadas ou combinadas de forma a facilitar a aplicação dos princípios de gestão de risco [36].

Segundo a diretriz ICH Q3D devem ser consideradas na avaliação de risco todas as fontes de contaminação de IEs para o produto final. Na Figura 2.3 está representado um diagrama espinha de peixe com as potenciais fontes que devem ser consideradas na avaliação de risco [3].

O risco potencial representado por IEs num produto farmacêutico requer assim uma abordagem que tenha em conta os excipientes, APIs, MAPs, equipamento de fabrico e utilidades [1, 27, 37].

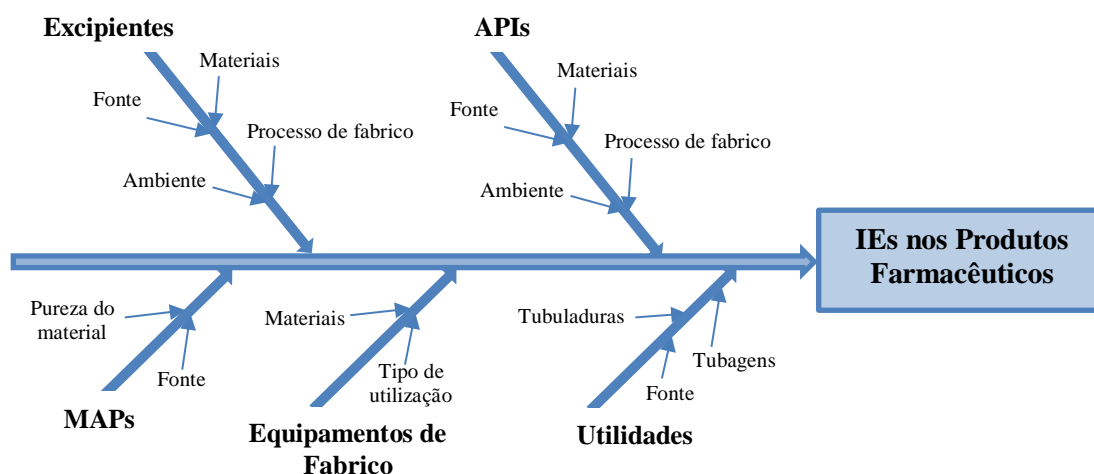


Figura 2.3 - Potenciais fontes de IEs para o produto acabado [1, 27, 37].

2.3.1. Abordagem da Avaliação de Risco do Produto Final e dos Componentes

Existem duas abordagens de avaliação de risco diferentes, uma abordagem de avaliação do produto final, em que o nível de IEs é determinado no medicamento ou por outro lado, a abordagem de avaliação dos componentes, que avalia a contribuição de IEs de cada componente que entra no medicamento [2].

A abordagem de avaliação do produto final é apropriada se houver conhecimento limitado sobre as IEs nos componentes, ou se houver uma alta variabilidade demonstrada de IEs nos mesmos. Para além disso, esta abordagem deve ser utilizada se existir elevado risco de contribuição de IEs por interação com os equipamentos de fabrico ou com os MAPs [2].

A avaliação de risco dos componentes é o método mais utilizado quando se tem matérias-primas bem caracterizadas e controladas relativamente ao nível de IEs. Ao usar essa abordagem, o fabricante do medicamento deve garantir que as IEs derivadas dos equipamentos de fabrico, do

próprio processo de fabrico ou da embalagem primária não contribuem significativamente para o total de IEs no produto final [2].

Segundo a diretriz ICH Q3D, apesar de não ser da obrigação dos fornecedores de matérias-primas dar cumprimento a esta diretriz, a avaliação de risco do fabricante do medicamento pode ser facilitada com informações sobre a potencial contribuição de IEs facultadas pelos fornecedores de matérias-primas que entram no medicamento. Pois alguns dos fornecedores analisam lotes representativos, o que facilita o trabalho do fabricante do medicamento, que assim não tem de efetuar análises aos produtos finais e/ou às matérias-primas [2, 3].

Ambas as abordagens são comparadas na Figura 2.4, e estas são controladas pela gestão do ciclo de vida, processos de fabrico ou mudança do fornecedor. Na diretriz ICH Q3D está presente a opção 3 para a abordagem de avaliação de produto acabado e a opção 1, 2a ou 2b para a abordagem de avaliação dos componentes. Em ambas, a avaliação da informação deve ser resumida em tabelas como está exemplificado nos apêndices da diretriz ICH Q3D. Posteriormente, os valores dos PDEs obtidos podem e devem ser comparados com os limites dos PDEs da diretriz ICH Q3D [2, 3].

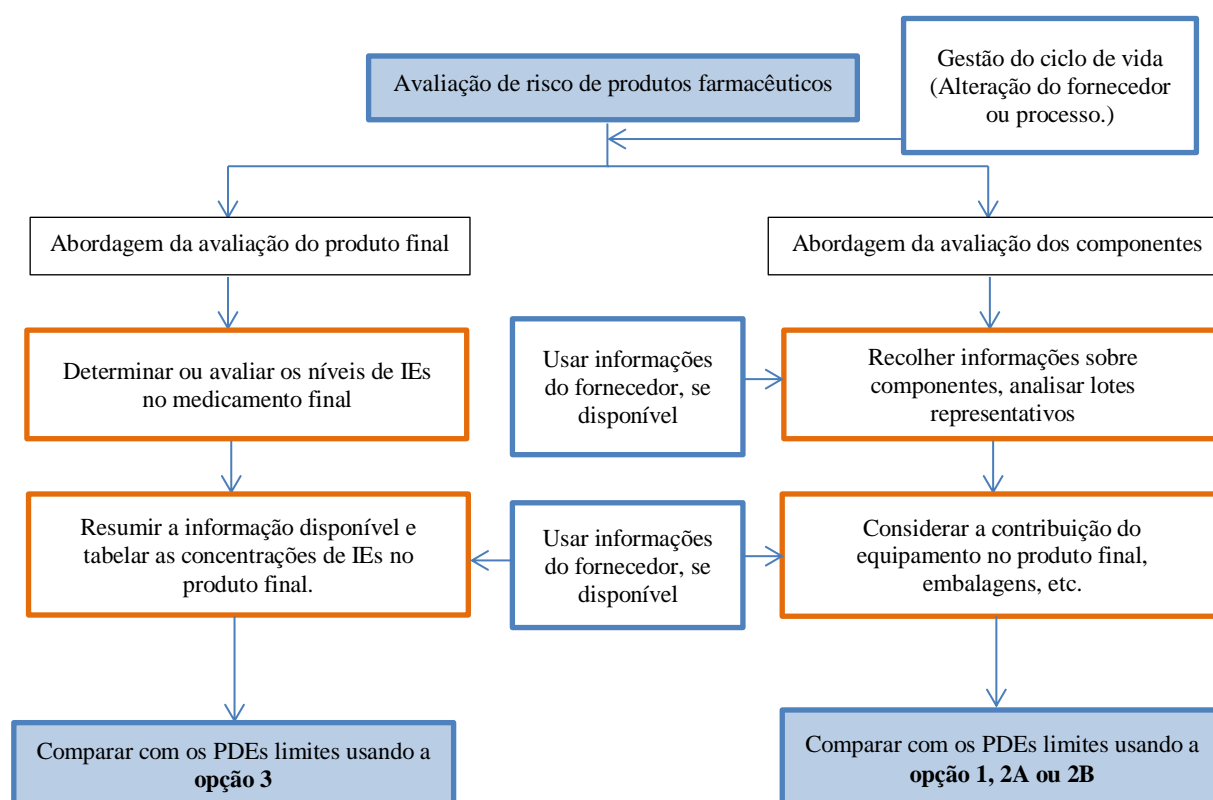


Figura 2.4 - Comparação da abordagem da avaliação de produto final e componentes [2, 37, 38].

2.3.2. Avaliação de Risco dos Componentes

Para as matérias-primas (APIs e excipientes) e para as restantes potenciais fontes de IEs no medicamento, se qualquer elemento listado na Tabela 2.3 for intencionalmente adicionado no seu processo, deve ser considerado na avaliação de risco. Apesar de algumas IEs não serem intencionalmente adicionadas, estas podem estar presentes nestas fontes e a possibilidade de inclusão destes elementos no medicamento deve também refletir-se na avaliação de risco [3].

A via de administração é um ponto crucial a considerar nesta avaliação. Para a via oral de administração, a avaliação de risco deve ter em conta a possibilidade de inclusão de IEs da classe 1 e classe 2A no medicamento. Para as vias de administração parentérica e de inalação, a avaliação de risco deve considerar a possibilidade das IEs da classe 1, classe 2A e classe 3 estarem presentes no produto final, conforme indicado na Tabela 2.3 [3].

Tabela 2.3 - Elementos considerados para a avaliação de risco dependentes da via de administração [3, 37].

Classes	IE	Se é adicionado intencionalmente (todas as vias)	Se não é adicionado intencionalmente		
			Oral	Parentérica	Inalação
1	Cd	Sim	Sim	Sim	Sim
	Pb	Sim	Sim	Sim	Sim
	As	Sim	Sim	Sim	Sim
	Hg	Sim	Sim	Sim	Sim
2A	Co	Sim	Sim	Sim	Sim
	V	Sim	Sim	Sim	Sim
	Ni	Sim	Sim	Sim	Sim
2B	Tl	Sim	Não	Não	Não
	Au	Sim	Não	Não	Não
	Pd	Sim	Não	Não	Não
	Ir	Sim	Não	Não	Não
	Os	Sim	Não	Não	Não
	Rh	Sim	Não	Não	Não
	Ru	Sim	Não	Não	Não
	Se	Sim	Não	Não	Não
	Ag	Sim	Não	Não	Não
	Pt	Sim	Não	Não	Não
3	Li	Sim	Não	Sim	Sim
	Sb	Sim	Não	Sim	Sim
	Ba	Sim	Não	Não	Sim
	Mo	Sim	Não	Não	Sim
	Cu	Sim	Não	Sim	Sim
	Sn	Sim	Não	Não	Sim
	Cr	Sim	Não	Não	Sim

2.3.2.1. Avaliação de Risco de APIs

Ao realizar uma avaliação de risco dos componentes deve ser considerado o risco de inclusão de IEs a partir de um API. Na Figura 2.5 estão representadas as potenciais fontes de IEs no processo de fabrico de APIs, das fontes destacadas o risco maior vem de IEs intencionalmente adicionadas (por exemplo, catalisadores metálicos utilizados no processo). Quanto aos equipamentos de fabrico, auxiliares de processo, reagentes inorgânicos, água, solventes e outros materiais orgânicos, estes são menos propensos a ceder IEs para o API final mas mesmo assim requerem consideração [31].

O controlo do teor de IEs pode ser assegurado através de uma compreensão completa do processo de fabrico, incluindo a seleção e qualificação do equipamento, processos GMPs, tipo de embalagem primária e a sua seleção e ainda aplicação de estratégias de controlo apropriadas [31, 39].

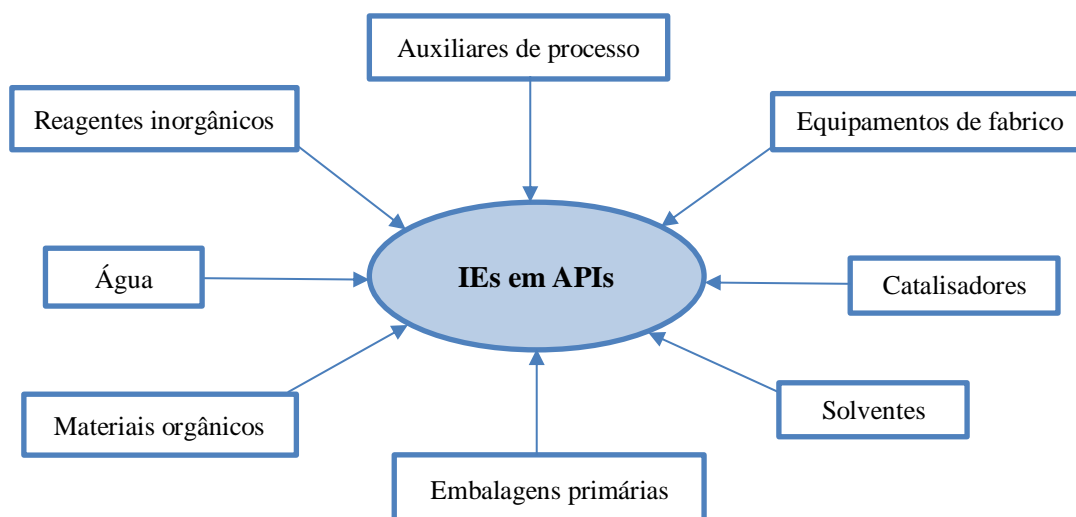


Figura 2.5 - Fontes primárias de IEs em APIs [31].

É da responsabilidade de qualquer fabricante de APIs desenvolver uma estratégia para assegurar o controlo dos níveis de IEs no API final, sendo essencial uma abordagem baseada na avaliação e controlo das potenciais fontes de IEs, juntamente com ensaios específicos e limitados [31].

Apesar do cumprimento da diretriz ICH Q3D ser da inteira responsabilidade dos fabricantes de produtos farmacêuticos, muitos fornecedores de matérias-primas disponibilizam, quando requerida, uma declaração de conformidade com a diretriz de catalisadores metálicos da EMA. No entanto, os testes de IEs no certificado de análise são baseados numa análise não específica [28, 31, 40].

❖ Catalisadores metálicos

Alguns catalisadores metálicos como o paládio e a platina, são normalmente utilizados no processo de fabrico de APIs e, por conseguinte, podem estar presentes ainda que a níveis baixos no API final. Por isso, a via sintética deve ser revista para as IEs adicionadas intencionalmente [31].

A capacidade de remover, na totalidade, o catalisador do processo será influenciada pela carga e natureza do catalisador utilizado (isto é, catalisadores homogêneos vs heterogêneos). Os catalisadores heterogêneos, tais como o paládio em carbono, são frequentemente e facilmente removidos das misturas reacionais por filtração e, por conseguinte, o risco de transição de IEs para o API é normalmente baixo [31].

Contudo, ao considerar as outras fontes destacadas na Figura 2.5, a avaliação de risco deve focar-se principalmente nas etapas de fabrico que ocorrem após a formação do produto final. As lavagens, cristalizações, separações de fases, cromatografias, destilações e processos que auxiliam na purga de IEs e, por conseguinte, reduzem o risco de transição destas para o API final [31].

Relativamente aos produtos biotecnológicos, estes normalmente não dependem da utilização de catalisadores, tal como observa a ICH Q3D. Assim os esquemas de purificação típicos no fabrico de produtos farmacêuticos biotecnológicos são capazes de eliminar quaisquer IEs introduzidas intencionalmente [3, 31].

❖ Equipamentos de fabrico

De um modo geral, as GMPs que incluem a avaliação e a qualificação dos equipamentos, são suficientes para assegurar que as possíveis IEs provenientes do equipamento não contaminem os APIs [31, 39].

Na presença de reações extremas, tais como temperatura elevada durante períodos prolongados e pH baixo/alto, estas condições podem corroer o equipamento e nesses casos, pode ser necessário complementar as avaliações padrão das GMPs dos equipamentos com estudos específicos para avaliar a propensão de lixiviação de IEs [31]. Este tópico será discutido em detalhe no capítulo 2.3.3.

❖ Reagentes inorgânicos e outros auxiliares de processo

Auxiliares de processo como o carvão e a sílica, e reagentes inorgânicos tais como o cloreto de sódio, o sulfato de magnésio e o sulfato de sódio, são frequentemente utilizados nos processos de fabrico e podem ser utilizados em quantidades significativas.

Quando os elementos presentes na ICH Q3D fazem parte da composição dos reagentes inorgânicos, estes devem ser considerados na avaliação de risco. No caso dos reagentes serem utilizados em quantidades relativamente elevadas, há que considerar se os elementos são ou não intencionalmente adicionados e ter em conta a pureza do reagente [31].

De um modo geral, a utilização destes reagentes apresenta um baixo risco e por esse motivo, a avaliação de risco deve centrar-se principalmente nos auxiliares de processo e apenas nos reagentes inorgânicos utilizados na fase final do processo de fabrico e/ou quando existem condições de reação agressivas [31].

❖ Solventes

A grande maioria dos solventes são purificados por destilação e poucos envolvem a utilização direta de catalisadores metálicos no seu processo de fabrico, consequentemente estes são considerados uma fonte de baixo risco de IEs.

No entanto, se os solventes não forem purificados por destilação, e especialmente se for utilizado um catalisador no seu processo de fabrico, deve ser realizada uma avaliação adicional durante a avaliação de risco [31].

De um modo geral, é improvável que a maioria dos solventes utilizados no fabrico de APIs, em particular aqueles enumerados na ICH Q3C da classe 3, contribuam com IEs para os APIs finais [24, 31, 41].

2.3.2.2. Avaliação de Risco de Excipientes

Relativamente aos excipientes, poderá haver menos informação disponível por parte dos fornecedores do que em relação aos APIs, no que diz respeito aos equipamentos de fabrico e processos utilizados (por exemplo, passos de alta energia no processo, reagentes corrosivos ou catalisadores adicionados), os quais podem potencialmente introduzir IEs. No entanto, os fabricantes de excipientes podem ser solicitados a ajudar a assegurar a conformidade através de documentos que apresentem os níveis de IEs nos excipientes [28, 40].

De modo a realizar uma avaliação de risco de IEs para um medicamento é necessário compreender as possíveis contribuições de IEs a partir de excipientes [31]:

- Elementos da **classe 1** e **classe 2A** potencialmente presentes em pequenas quantidades com base em fatores ambientais;
- Intencionalmente adicionados por catalisadores ou excipientes sintéticos;
- Elementos da **classe 3** provenientes de excipientes que são usados numa via de administração específica (por exemplo, inalação).

No caso dos níveis de IEs potencialmente introduzidas no medicamento por via de excipientes ultrapassarem os limites permitidos, devem ser considerados os pontos da Figura 2.6 [31].

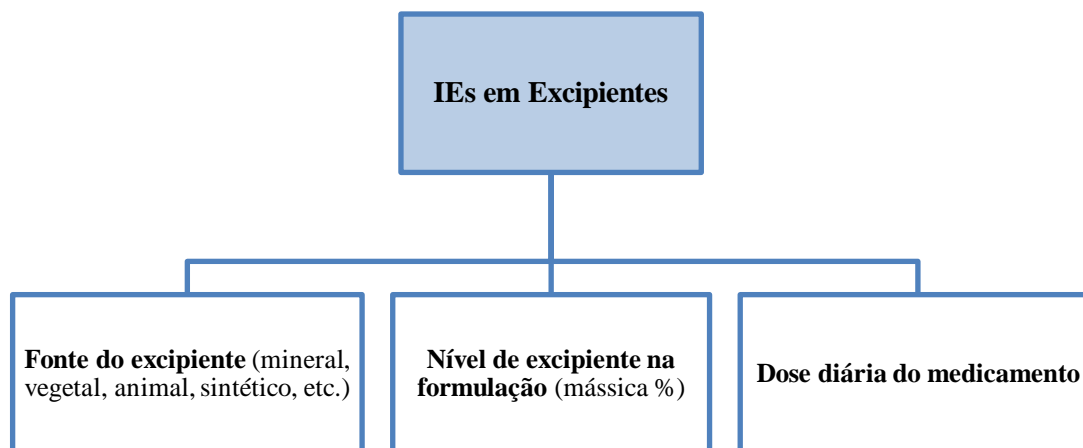


Figura 2.6 - Pontos a considerar na avaliação de risco dos excipientes [32].

Os princípios mencionados na Figura 2.6 podem ser usados para uma avaliação de risco dos excipientes e servem de guia na ausência de dados. Além disso, os mesmos princípios gerais de avaliação de risco para APIs descritos anteriormente aplicam-se aos excipientes.

Para demonstrar que os medicamentos são compatíveis com a diretriz ICH Q3D, o desenvolvimento de uma base de dados com perfis de IEs em excipientes comuns às indústrias farmacêuticas era uma atividade útil para apoiar as avaliações de risco, para esse fim o *International Pharmaceutical Excipients Council of the Americas* (IPECAmericas) e a FDA realizaram essa base de dados onde foram efetuadas análises a múltiplos excipientes, por ICP-MS.

A base de dados criada refere que a grande maioria dos excipientes contém IEs a níveis improváveis de causar preocupação, para as típicas quantidades utilizadas em formulações sólidas orais [31, 42].

❖ Origem do excipiente

A fonte de um excipiente pode apresentar um grande impacto no nível de risco associado às IEs. Na Figura 2.7 está presente um esquema onde estão as possíveis origens dos excipientes ordenadas por potencial de risco na contribuição de IEs para os excipientes [31].

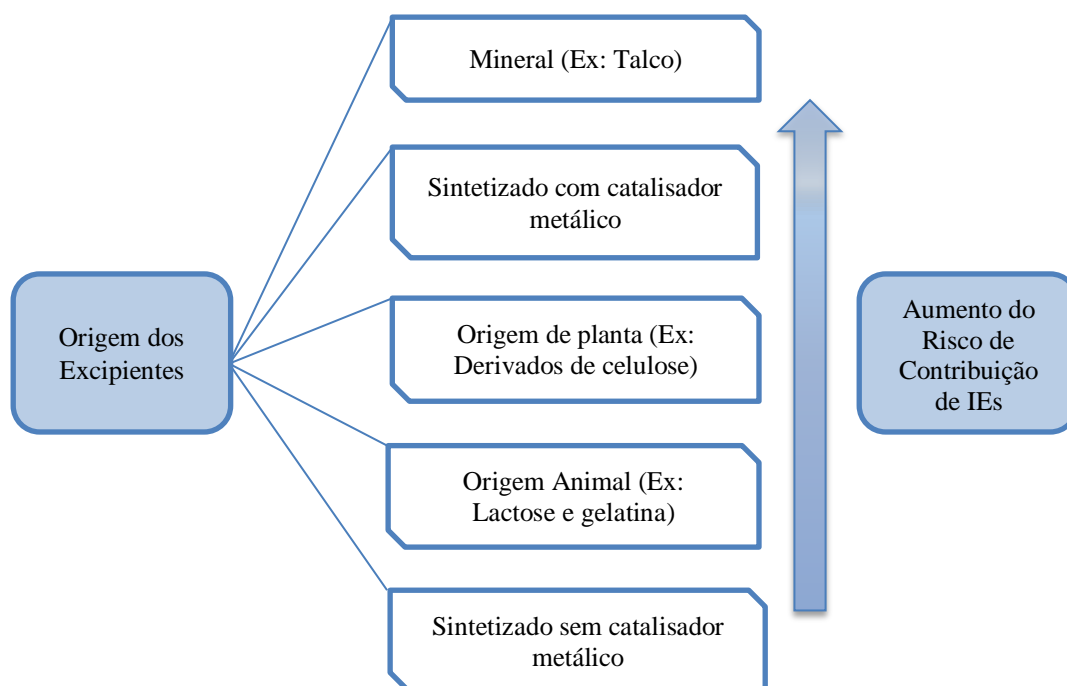


Figura 2.7 - Potenciais fontes de IEs nos excipientes [31, 43].

Os excipientes de origem mineral podem apresentar uma variação natural dependendo da localização da mina e da geologia natural, e por conseguinte apresentar um risco de IEs superior ao dos excipientes sintéticos, fabricados utilizando reagentes metálicos e/ou catalisadores [31].

Aqueles excipientes que derivam de plantas também representam um risco de contribuição de IEs, como resultado da sua captação do ambiente e de acordo com a Figura 2.7 é o terceiro que apresenta mais risco. De seguida são os excipientes de origem animal e por último existem ainda excipientes sintéticos que são fabricados sem a utilização de catalisadores e/ou reagentes metálicos [31].

❖ **Proporção na formulação**

A proporção do excipiente utilizado na formulação é uma consideração importante na determinação do risco de contribuição de IEs. O risco de um excipiente de origem mineral utilizado em grande quantidade no medicamento (tipicamente >20% em peso da mistura), por exemplo, será superior ao de um excipiente com a mesma origem utilizado num revestimento do comprimido (tipicamente <5% em peso da mistura) [31].

Normalmente, os componentes que entram no medicamento numa pequena percentagem e que não são de origem mineral são considerados de baixo risco [31].

❖ Dose e via de administração

Para esta avaliação devem-se considerar a dose diária do produto e o modo de administração no paciente. Por exemplo, uma baixa dose diária administrada por via oral apresenta claramente um risco inferior ao de um produto inalável como se pode verificar pelos limites mais baixos de PDEs para a via inalável em comparação com a via oral, demonstrado na Tabela 2.2 [3, 31]. Por isso, se o excipiente for aplicado numa formulação oral o risco será inferior do que num produto injetável ou inalável.

2.3.3. Equipamentos e Processos de Fabrico de Medicamentos

A contribuição de IEs desta fonte pode ser limitada e o subconjunto de IEs que deve ser considerado na avaliação de risco dependerá do equipamento e do processo de fabrico do medicamento. Assim, o conhecimento do processo, a seleção e qualificação do equipamento e os controlos GMPs são essenciais para garantir uma baixa contribuição de IEs desta fonte.

As IEs que causam preocupação devem ser avaliadas com base no conhecimento da composição do material de construção do equipamento que entra em contacto direto com o medicamento.

Os materiais de construção mais utilizados nos equipamentos de fabrico de medicamentos são de aço inoxidável e de ligas de Hastelloy, em que os elementos presentes são o Ni, Co, V, Mo, Cr e Cu. Estes são materiais que apresentam elevada resistência e deste modo a maioria dos processos utilizados no fabrico de medicamentos pode ser descartada como uma fonte de risco [31].

A avaliação de risco deve centrar-se maioritariamente em passos que envolvem energia cinética elevada (sólidos) ou líquidos corrosivos que possam facilitar a transferência de elementos do equipamento para o produto. As várias etapas e condições típicas de fabrico de medicamentos são fornecidas pela Tabela 2.4 [31].

Tabela 2.4 - Controlos de GMPs para condições de funcionamento no fabrico de medicamentos [31].

Operação da Unidade	Energia cinética	Condições agressivas	Controlos de rotina recomendados pelas GMPs	Observações
Mistura/Granulação	Baixa	Não	Não disponível.	Baixa rotação de equipamento/velocidade de translação.
	Alta (Tensão de Cisalhamento)	Sim	Inspeção visual periódica do equipamento para a abrasão e/ou corrosão.	Embora a probabilidade de contribuição potencial de IEs aumente quando se muda de mistura de baixa tensão de cisalhamento para alta tensão de cisalhamento, o risco global de uma contribuição significativa de IEs permanece baixo.
Compressão	Alta	Não disponível	Inspeção visual periódica.	É improvável que o desgaste normal de punções transmita qualquer quantidade apreciável de IEs no produto.
Capsulagem	Alta	Não disponível	Inspeção visual periódica.	Existência de barreiras físicas para limitar a área de capsulagem e deste modo evitar a contaminação de IEs.
(Líquido) Enchimento, Processo de conservação	Baixa	Produto específico	Para agentes agressivos e condições de pH elevadas deve-se efetuar a inspeção visual regular do equipamento.	Efeito de corrosão é improvável que resulte na cedência substancial de IEs no produto final.
Revestimento	Baixa	Baixa	Abrangido por GMPs de rotina, por exemplo, para manutenção e limpeza.	-
Redução do tamanho de partícula	Alta	Muito alta	Apesar da alta energia, não é esperado que o processo de redução de tamanho de partícula leve à necessidade de testes de rotina a produtos farmacêuticos para as IEs associadas aos materiais de construção do moinho. Na grande maioria dos casos, a rotina de GMPs será suficiente.	Embora a possibilidade de transferência de IEs durante este processo seja elevada devido à abrasão, o risco de níveis próximos dos limites definidos na diretriz ICH Q3D é extremamente baixo. Tal risco pode ser avaliado através de uma avaliação do nível teórico máximo de IEs eventualmente transferidas durante o processo, comparando-as com os limites permitidos. A avaliação prática através da comparação do perfil de IEs do material de entrada para o material de saída pode também ser realizada e tal avaliação pode considerar o conhecimento histórico de processos similares. As abordagens referidas podem ser utilizadas para determinar se são necessários outros controlos para além das GMPs.

Em geral, os processos utilizados para preparar um determinado API são consideravelmente mais agressivos do que os processos utilizados na preparação do produto final, quando avaliados relativamente ao potencial de remover IEs do equipamento de fabrico. Espera-se que as contribuições de IEs provenientes do equipamento para produtos acabados sejam inferiores às contribuições observadas para os APIs. No entanto, quando este não é o caso, deve considerar-se o potencial da inclusão de IEs a partir do equipamento de fabrico, na avaliação de risco do produto final [3].

❖ Fabrico de medicamentos de formulações líquidas

Para o fabrico de produtos líquidos, a dissolução ou suspensão de excipientes sólidos e APIs é frequentemente realizada em equipamentos metálicos. Em instalações recentes, a probabilidade de contribuição de IEs é insignificante, no entanto há um risco teórico associado aos metais da classe 2A,

tais como Co, V e Ni, pois estes elementos são encontrados em equipamentos de fabrico. Por exemplo, o aço inoxidável 316 L contém aproximadamente 10 a 14% m/m de Ni (classe 2A) e 16 a 18% m/m de Cr (classe 3). Assim, ter conhecimento dos materiais de construção do equipamento de fabrico do medicamento é um fator chave na conclusão da avaliação de risco [31, 44].

O processo de produção de um produto farmacêutico líquido contendo um API, excipientes e um solvente (tipicamente tampão à base de água) pode potencializar a transferência de elementos do equipamento para o produto, particularmente a pH elevado/baixo. Deste modo deve ser efetuada uma avaliação da compatibilidade dos materiais, tendo em conta fatores como o teor iónico, pH, temperatura, hidrofiliicidade/hidrofobicidade, condições de esterilização e tempo de contacto. No entanto, os testes só devem ser necessários se esta avaliação identificar um risco significativo [31].

❖ **Fabrico de formulações sólidas**

O fabrico de produtos sólidos abrange uma grande variedade de processos, tais como mistura de sólidos, granulação, compressão, revestimento e redução do tamanho de partícula, que incluem processos de alta energia. Em geral, estes são considerados de baixo risco mas devem ser abordados através de GMPs apropriadas, incluindo registos de limpeza e inspeção visual [3, 31].

2.3.4. Fatores Ambientais e Utilidades nos Processos

É necessário considerar o potencial de contribuição de IEs resultante de fatores ambientais como a água e o ar, de forma a auxiliar a avaliação do risco para dar cumprimento à diretriz ICH Q3D.

❖ **Água**

A água é uma potencial fonte de IEs no fabrico de APIs, excipientes ou medicamentos e o nível de risco desta pode estar fortemente relacionado com a sua qualidade. Este risco foi examinado em pormenor num artigo da USP sobre água para uso farmacêutico [31, 45]:

- A fonte de água usada na produção de fármacos deve cumprir o padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS) para a água potável. Quando esta fonte de água é purificada numa fábrica recente para produzir água purificada e/ou água para preparações de injetáveis (WFI), os níveis de IEs devem ser inferiores às concentrações aceitáveis permitidas para produtos farmacêuticos de acordo com a opção 1 definida na diretriz ICH Q3D [3, 31, 45];
- Como referido nas GMPs, a qualidade da água deve ser rotineiramente monitorizada e o sistema de purificação e armazenamento da água não devem reintroduzir IEs [31].

De acordo com o que foi referido, considera-se insignificante o risco de níveis elevados de IEs nas formulações de base aquosa, mesmo em grandes volumes. O risco associado ao uso de água no

fabrico de APIs e excipientes também pode ser efetivamente eliminado através da certeza por parte do requerente, do uso adequado da água potável de acordo com os padrões da OMS [31].

❖ Ar

O ar não é suscetível de apresentar um risco substancial, além disso a qualidade do ar também pode ser gerida por GMPs adequadas através da utilização de ar filtrado HEPA. Portanto, normalmente não é necessária uma avaliação específica [31].

2.3.5. Materiais de Acondicionamento Primário

A identificação das potenciais fontes de IEs que podem ser introduzidas a partir de MAPs deve basear-se numa compreensão científica das interações prováveis entre um determinado tipo de medicamento e a sua embalagem. Devem ser realizados estudos para compreender os possíveis lixiviantes das embalagens (após lavagem, esterilização, irradiação, etc.) [3].

Existe uma série de fatores que precisam de ser considerados na determinação do risco representado, incluindo:

❖ Natureza da formulação – mecanismo para contaminação

No que diz respeito ao tipo de formulação é inaceitável, que em formulações sólidas ocorra algum tipo de contaminação a grande nível ou mesmo substancial, o que está inteiramente de acordo com a orientação da FDA para a indústria, que considera este tipo de contacto de baixo risco [46]. Por conseguinte, é razoável concluir que qualquer avaliação do risco associado às embalagens deve limitar-se às formas líquidas ou semi-sólidas [3, 31].

Os fatores que devem ser considerados (para formas líquidas e semi-sólidas) são os seguintes [3]:

- Hidrofilicidade/hidrofobicidade;
- Conteúdo iónico;
- pH;
- Temperatura;
- Área de contacto;
- Composição do material da embalagem;
- Esterilização final;
- Processo de embalagem;
- Esterilização de componentes;
- Duração do armazenamento.

❖ Níveis de IEs presentes na embalagem primária

Nesta avaliação de risco é necessário compreender os níveis de IEs presentes nos MAPs. Quando uma avaliação dos materiais demonstra que as embalagens primárias não contêm IEs, nenhuma avaliação de risco adicional tem de ser realizada [3, 31].

Em 2013, o *International Pharmaceutical Aerosol Consortium on Regulation and Science* (IPAC-RS) publicou uma avaliação dos materiais de processos de fabrico e embalagens, como fontes de IEs em produtos farmacêuticos [47]. A publicação resumiu os dados de IEs extraídas de materiais de embalagens comuns às indústrias farmacêuticas, resultantes de cerca de 50 artigos existentes na literatura. Embora se tenha verificado que certos materiais contêm IEs, a presença das mesmas está predominantemente associada ao uso intencional de catalisadores metálicos, por exemplo, a utilização de As no fabrico de *Poly(ethylene terephthalate)* (PET). No caso dos elementos de grande preocupação (classe 1 e classe 2A), os níveis de IEs presentes nos materiais de embalagens primários são relativamente baixos [31, 47].

A partir dos dados de extração apresentados é possível verificar que os níveis de IEs extraídos são uma fração minuciosa, tipicamente <0,1%. Portanto, como representado na Figura 2.8, mesmo quando certas IEs são encontradas nos materiais de embalagens, as concentrações de IEs disponíveis podem representar um risco extremamente baixo [31].

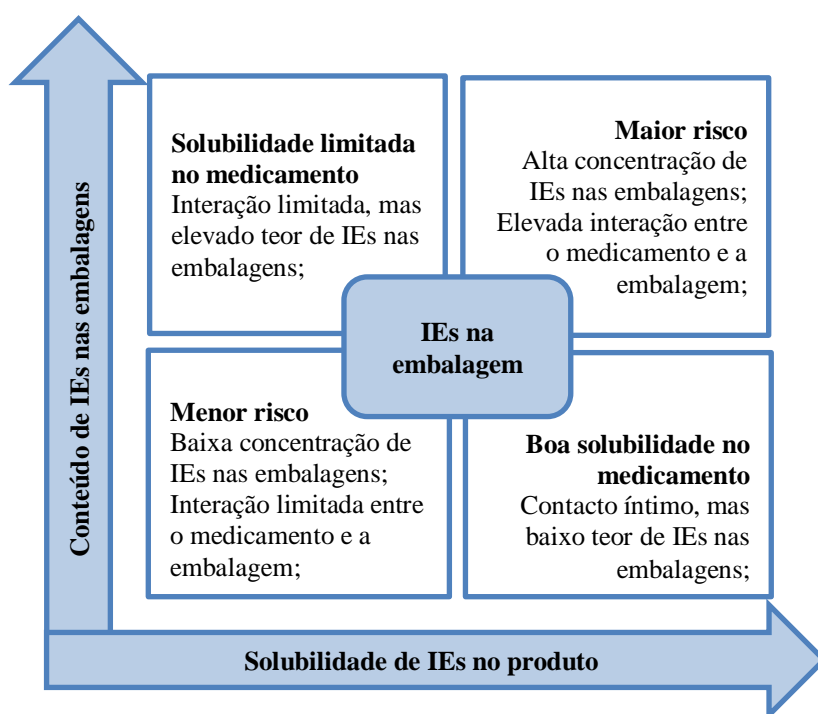


Figura 2.8 - Fatores de risco associados às embalagens dos fármacos [31].

❖ Natureza do risco: risco de segurança vs qualidade

Os riscos em relação à qualidade podem resultar do potencial de degradação catalisado pelas IEs presentes no produto em questão, podendo este risco variar conforme o tipo de medicamento, como representado na Tabela 2.5. Embora segundo a ICH Q3D, a interação entre o material de embalagem e as formas sólidas seja negligenciável isto pode não suceder da mesma forma para os produtos farmacêuticos não sólidos [3].

Tabela 2.5 - Potencial relativo de interação dos MAPs com diferentes categorias de produtos farmacêuticos [37, 46, 48].

Potencial de inclusão de IEs no medicamento a partir de embalagens primárias	Tipo de embalagem/Considerações	Classes específicas de medicamentos
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Potencial relativo</div> <div style="text-align: center;"> <div style="width: 20px; height: 100px; background: linear-gradient(to bottom, #add8e6 49%, #add8e6 49% 51%, #add8e6 51%); border: 1px solid #add8e6; margin: 0 auto;"></div> <div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div>Alto</div> <div style="width: 10px; height: 10px; background-color: #add8e6; margin: 5px 0;"></div> <div>Baixo</div> </div> </div> </div>	Recipientes de vidro - potencial de lixiviação.	Soluções e suspensões injetáveis; Aerossóis e soluções inaláveis; Soluções parentéricas.
	Recipientes de vidro - potencial de lixiviação. Recipientes metálicos - potencial de lixiviação de IEs (dependendo da composição da embalagem e da composição e pH da formulação).	Soluções e suspensões oftálmicas; Adesivos transdérmicos; Pomadas, cremes, aerossóis nasais e sprays.
	Recipiente de plástico - o potencial para lixiviar IEs de materiais poliméricos é baixo.	Soluções tópicas e suspensões; Aerossóis tópicos e bucais; Soluções e suspensões orais.
	Recipiente de <i>Polyvinyl Chloride</i> (PVC) e alumínio – a interação fornece pouca ou nenhuma oportunidade para transferir IEs da embalagem para o medicamento.	Comprimidos orais; Cápsulas orais (duras e macias); Pós orais; Pós estéreis; Pós de inalação; Pós para injeção e Pós tópicos.

❖ Duração do armazenamento

Para formas líquidas e semi-sólidas existe uma maior probabilidade das IEs poderem ser lixiviadas da embalagem primária, durante o tempo de validade do produto.

As técnicas de lixiviação pormenorizadas devem ser exigidas em caso de ausência de dados de extração de IEs a partir da embalagem em questão [3, 31].

2.3.6. Análise após Identificação de Potenciais Fontes de IEs

Após a identificação das potenciais fontes de IEs, os APIs, excipientes, processos e equipamentos de fabrico, MAPs, fatores ambientais/utilidades, há dois resultados possíveis [3]:

1. O processo de avaliação de risco não identifica potenciais IEs e desta forma a conclusão da avaliação de risco, as informações e dados de apoio devem ser documentados.
2. O processo de avaliação de risco identifica uma ou mais potenciais IEs. Para todas as IEs identificadas no processo, a avaliação de risco deve considerar se existem múltiplas fontes das IEs identificadas e documentar a conclusão da avaliação e informações de apoio.

A avaliação de risco do requerente pode ser facilitada com informações sobre o potencial de IEs fornecidas pelos fornecedores de matérias-primas, MAPs e equipamentos de fabrico. Os dados que suportam esta avaliação de risco podem vir de um número de fontes que incluem, mas não se limitam a:

- Conhecimento prévio;
- Literatura publicada;
- Dados gerados a partir de processos similares;
- Informações ou dados do fornecedor;
- Segurança da cadeia de fornecedores interna;
- Testes aos componentes do medicamento;
- Testes ao medicamento;
- Testes às utilidades, MAPs e outros.

Durante a avaliação de risco, uma série de fatores que podem influenciar as potenciais fontes de impurezas no medicamento devem ser considerados. Estes incluem:

- Eficiência da remoção de IEs durante o processo;
- Abundância natural de elementos (especialmente importante para as categorias de elementos que não são intencionalmente adicionados);
- O conhecimento prévio da concentração de IEs que varia consoante a fonte;
- A composição do medicamento.

2.4. Estratégia de Controlo para Produtos Farmacêuticos

Prevê-se que para a maioria dos medicamentos uma avaliação de risco de IEs devidamente executada e documentada possa justificar a utilização das GMPs como uma estratégia de controlo suficiente para assegurar que os níveis de IEs não ultrapassam os limites definidos na diretriz ICH Q3D, sem a necessidade de testes adicionais [31].

Contudo, para elaborar uma estratégia de controlo para os produtos farmacêuticos, o resultado da avaliação de risco deve ser avaliado em relação aos elementos únicos na diretriz em questão. Na Figura 2.9 está representado um esquema com a estratégia de controlo definida para os produtos finais, uma vez que os limites de PDEs presentes na diretriz são estabelecidos para estes [3].

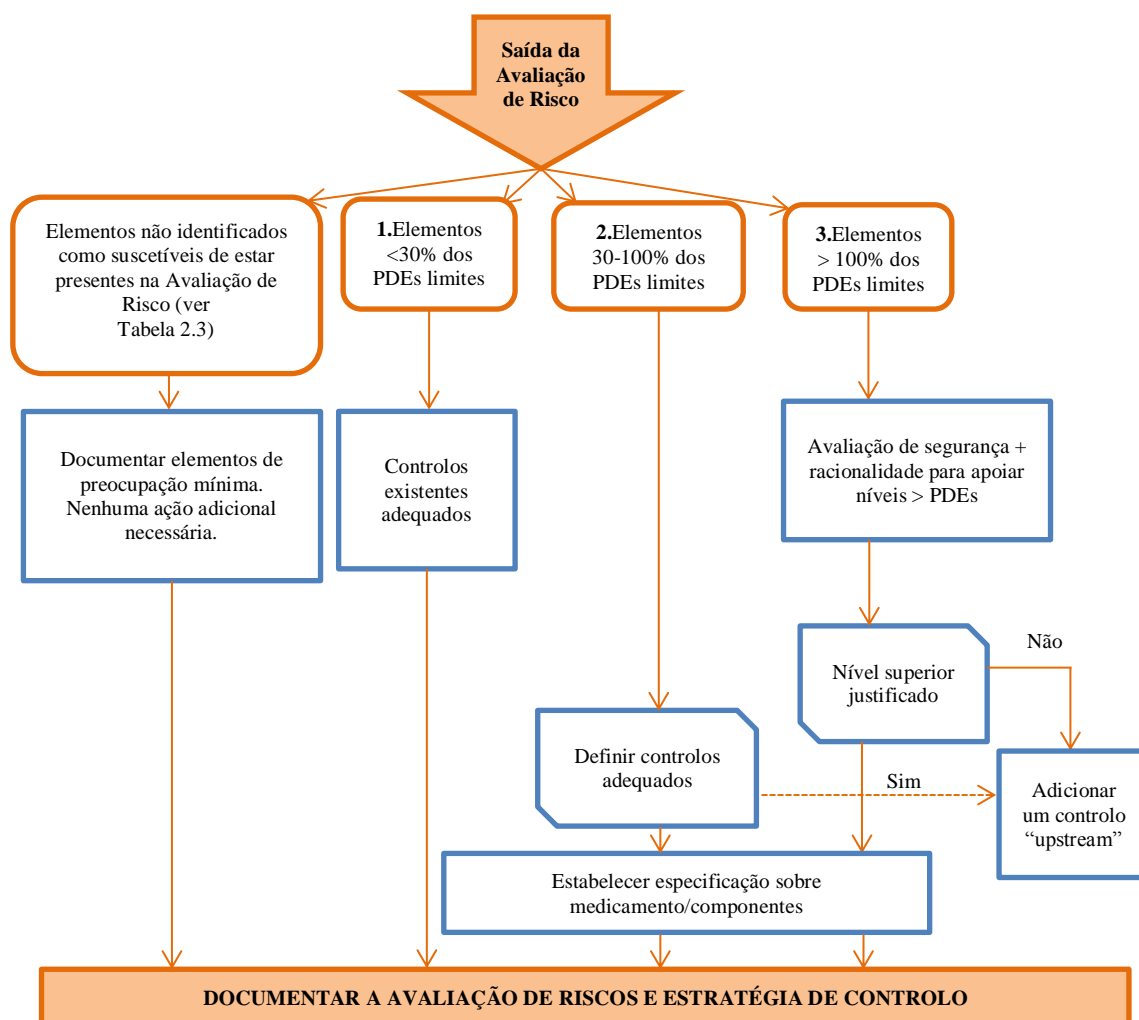


Figura 2.9 - Estratégia de controlo para o produto final [2, 38].

Para as IEs que são excluídas por avaliação de risco de acordo com a Tabela 2.3 não é necessário qualquer estratégia de controlo adicional. No caso das restantes IEs, devem ser considerados controlos adicionais e ser seguidos os pontos **1,2 e 3** referidos abaixo [37].

1. No caso das IEs que estão presentes, mas estão abaixo do limite de controlo nos produtos farmacêuticos:

- O limite de controlo é definido como 30% do PDE estabelecido na diretriz ICH Q3D;
- Quando os níveis de IEs estão constantemente abaixo do limite de controlo deve ser aceitável confiar no sistema de qualidade existente e aceitar a utilização das GMPs como uma estratégia

de controlo do medicamento. Assim, não é necessário implementar qualquer controlo adicional, desde que o requerente tenha avaliado adequadamente os dados [31];

- Se mudanças são introduzidas nos processos de fabrico ou nos componentes do medicamento ao longo do seu ciclo de vida, a avaliação do risco deve ser revista e os controlos que existem podem precisar de ser reavaliados.

2. Para as IEs que excedem o limite de controlo, mas estão abaixo do PDE no produto farmacêutico.

A estratégia de controlo de IEs é uma parte do controlo global para um produto farmacêutico que assegura que as IEs não excedem os PDEs. Quando o nível de uma IE excede o limite de controlo, devem ser implementadas medidas adicionais para assegurar que o nível não excede o PDE.

Abordagens que se podem seguir incluem, mas não se limitam a [3]:

- Implementação de controlos no processo ou a montante, concebidos para limitar a concentração das IEs e garantir que estas não excedem o limite de controlo no medicamento;
- Estabelecer limites de especificação para excipientes e APIs;
- Estabelecer limites de especificação para o medicamento;
- Seleção de embalagens primárias apropriadas.

As informações sobre o controlo de IEs fornecidas na legislação incluem, mas não se limitam a um resumo da avaliação de risco, dados apropriados conforme necessário e uma descrição dos controlos estabelecidos para limitar as IEs.

3. Para as IEs que excedem o PDE no medicamento.

- Quando os níveis de IEs excedem os PDEs, devem ser tomadas medidas adicionais para os níveis de IEs baixarem;
- Quando as medidas adicionais não são tecnicamente viáveis ou não têm sido bem-sucedidas, os níveis de IEs são superiores aos PDEs estabelecidos. O que pode ser justificado em determinadas circunstâncias, como por exemplo:
 - Dosagem intermitente;
 - Dosagem a curto prazo (30 dias ou menos);
 - Indicações específicas (por exemplo, risco de vida, necessidades médicas não satisfeitas e doenças raras).
- Recomenda-se o diálogo atempado com as autoridades regulatórias para a discussão apropriada da estratégia de controlo nesta situação.

3. Métodos para Determinação de IEs

O controlo de IEs foi sempre uma questão crítica para a indústria farmacêutica. Tradicionalmente, as farmacopeias prescreveram o teste de metais pesados para manter um controlo sobre os níveis de impurezas e assim, garantir a segurança. No entanto, este procedimento analítico baseado numa reação corada tem certas deficiências, incluindo a incapacidade de diferenciar entre os níveis de impurezas individuais e em segundo lugar, as recuperações serem muito baixas. Portanto, recentemente, a USP substituiu o capítulo <231> - Testes dos metais pesados, por dois novos capítulos <232> - Limites de IEs e <233> - Procedimentos de IEs. Os procedimentos analíticos no capítulo <233> são baseados em técnicas de plasma induzido (ICP), que são muito mais específicos e sensíveis [14, 17, 49, 50].

Para que as soluções sólidas possam ser introduzidas nos equipamentos de determinação de IEs (ICP), é necessário um mecanismo de preparação de amostras. Contudo, existem muitos métodos de preparação de amostras que são descritos em farmacopeias e envolvem alguns contras, como o baixo rendimento, o alto risco de contaminação ou perdas, e o uso de vários reagentes. Deste modo, tem vindo a ser investigado o desenvolvimento de estratégias de preparação de amostras para superar estas desvantagens na determinação de IEs em produtos farmacêuticos, focando-se principalmente em três abordagens: dissolução direta/extração em solventes aquosos ou orgânicos, digestão húmida e combustão, como representado na Figura 3.1 [50-52].

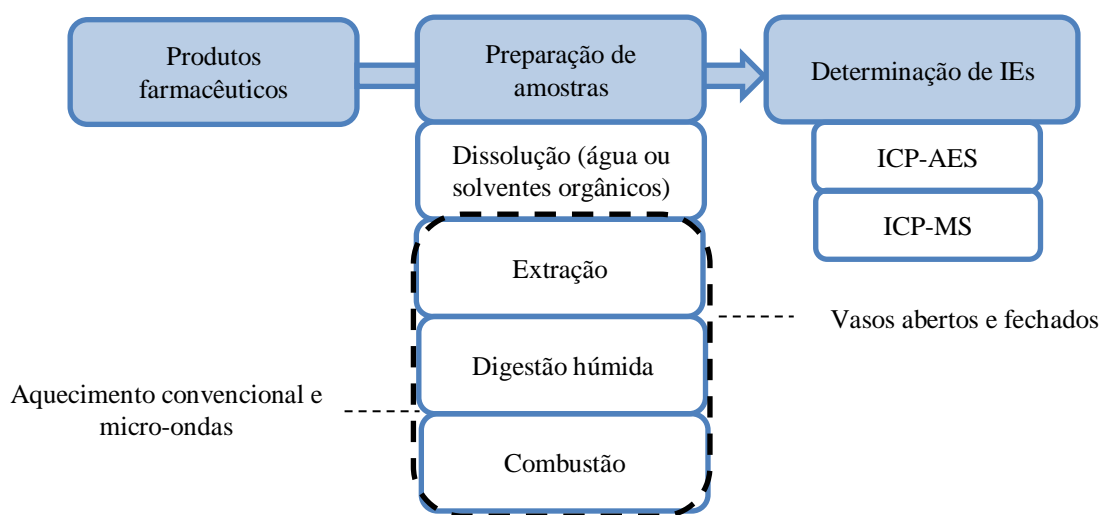


Figura 3.1 - Resumo das estratégias utilizadas para a determinação da quantidade total de IEs em produtos farmacêuticos por métodos baseados em plasma induzido (ICP) publicados na literatura [50].

O processo de digestão húmida é o mais utilizado e nele são preparadas as amostras e são transferidos, por completo, os analitos para a solução em forma líquida ocorrendo a decomposição completa da matriz por forma a evitar a perda ou contaminação do analito e de modo a reduzir os

tempos de manuseio e do processo [53]. Este procedimento pode ser realizado em sistema fechado ou aberto. As vantagens e desvantagens de ambos os sistemas encontram-se na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 - Tabela comparativa entre digestão em vasos abertos e vasos fechados [53].

	Digestão em vasos abertos	Digestão em vasos fechados
Temperatura máxima	Temperatura do ponto de ebulição da solução	260-300 °C
Consumo de ácido	Grande	Baixo
Qualidade de digestão	Baixa	Alta
Perda de elementos voláteis	Com perda (por exemplo, Hg e Pb)	Sem perda
Duração da digestão	2-15h	20-60min
Risco de contaminação	Sim	Não
Peso de amostras	Grande	Pequeno

Este procedimento envolve etapas de aquecimento e se a análise pretende a determinação de espécies que se volatilizam com facilidade, como As, Cd, Hg e Se, estas perdas deveriam ser evitadas utilizando vasos fechados (que suportassem a pressão gerada durante o aquecimento) [54]. Sendo a digestão feita com a ajuda de vários reagentes como o peróxido de hidrogénio (H_2O_2), ácido nítrico (HNO_3), ácido clorídrico (HCl) e ácido sulfúrico (H_2SO_4), naturalmente a escolha do reagente tem em conta a amostra que se pretende digerir e a pureza deste influencia a qualidade da digestão [53].

É necessário precaução ao realizar estes procedimentos quando se trata de amostras reativas, uma vez que muitas destas digestões originam reações exotérmicas e a pressão no interior dos vasos de digestão é bastante elevada. Por estes motivos, a preparação e manuseamento das amostras deve ser realizada de forma cuidadosa [53].

Após uma digestão eficaz, é possível realizar uma análise multi-elementar com métodos seletivos e sensíveis, como o ICP-AES e o ICP-MS, suficientes para detetar IEs que estejam em níveis relativamente baixos mas considerados tóxicos nos produtos farmacêuticos [50, 55-58].

3.1. ICP-AES

O ICP-AES é considerado um instrumento importante na determinação quantitativa de IEs para uma variedade ampla de matrizes de amostras, nomeadamente sólidas, líquidas, orgânicas e inorgânicas. Esta técnica é recentemente utilizada na indústria farmacêutica para medir o teor de IEs em produtos farmacêuticos, princípios ativos e intermediários do produto final [49, 59-64].

O princípio fundamental do ICP-AES consiste na utilização de um plasma como fonte de atomização. Define-se plasma como sendo um gás, neste caso o argón, fortemente ionizado e eletricamente neutro composto por iões, eletrões e átomos. A energia que mantém o plasma deriva de um campo magnético gerado por uma bobina de radiofrequência [61, 65].

O árgon deve ter baixos níveis de oxigénio e água, uma vez que esses elementos têm um efeito de proteção no sinal para alguns metais dando origem a leituras falsamente baixas. Também deve ter níveis baixos de hidrocarbonetos, já que estes podem dar origem a depósitos de carbono, reduzindo assim a força do sinal. Por vezes como gás de arrefecimento do ICP-AES, usa-se o azoto [63].

Através de um nebulizador, a amostra é introduzida no plasma de árgon na forma de aerossol, como se pode observar pela Figura 3.2, onde a energia e o tempo de residência no plasma são tais que a amostra sofre uma sequência de processos sendo decomposta, atomizada e ionizada [49, 63].

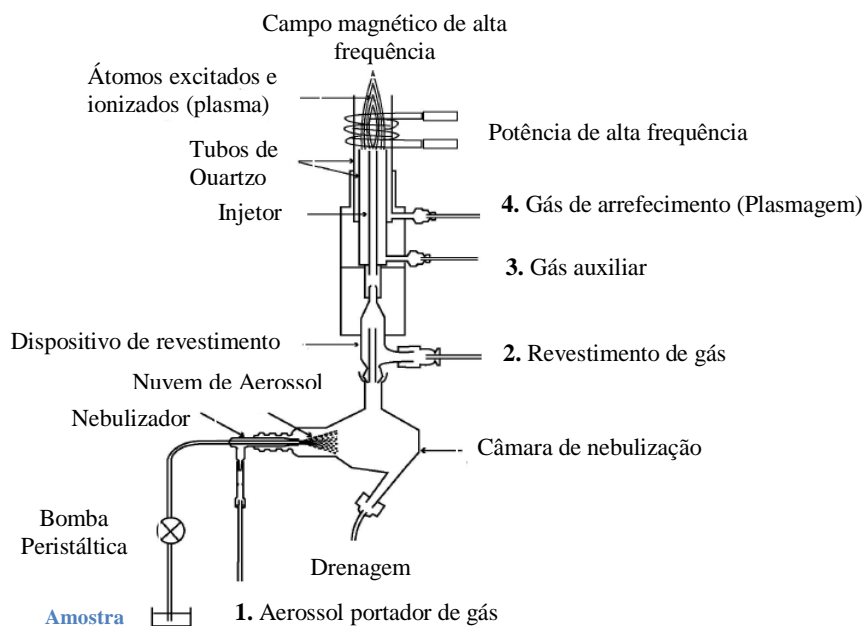


Figura 3.2 - Sistema de introdução da amostra no plasma radial [65, 66].

No interior do plasma, a amostra é submetida a temperaturas na ordem dos 10000 K, levando à excitação dos eletrões nos átomos, ocorrendo transições eletrónicas que produzem emissões atómicas ou iónicas características de cada elemento numa gama de comprimentos de onda dos 120-900 nm [63, 64].

Estas linhas de emissão são filtradas e difratadas por um monocromador, sendo a intensidade de cada linha de emissão convertida por fotomultiplicadores em corrente elétrica proporcional à intensidade de radiação que, após correlação com a concentração do analito, permitem a sua quantificação pelo detetor, como representado na Figura 3.3 [61].

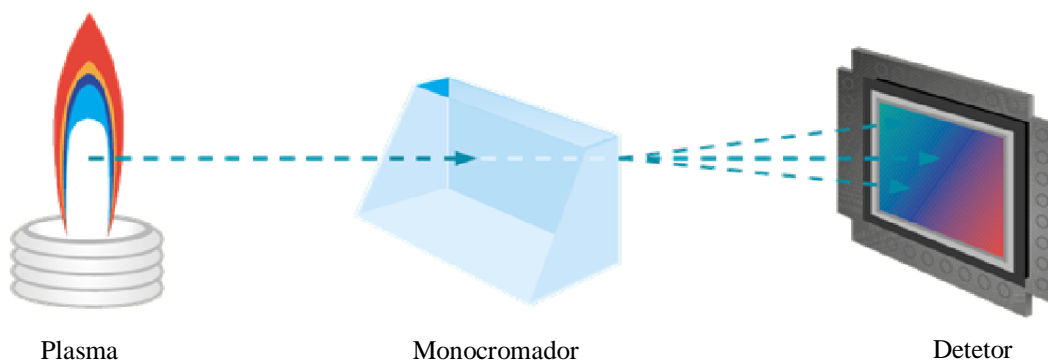


Figura 3.3 - Esquema simplificado do funcionamento de um ICP-AES, em configuração radial [61, 64].

Os instrumentos ICP-AES podem apresentar duas configurações. Na tradicional configuração radial, a fonte de plasma é observada de lado, através do estreito canal emissor central de plasma, resultando em gamas de detecção superiores. Quando o canal emissor é observado horizontalmente é conhecido como um método axial. A visualização axial aumenta o comprimento do caminho e reduz o sinal de fundo do plasma, resultando em limites de detecção que chegam a ser 5-10x mais baixos que a configuração radial [61, 64, 67].

3.2. ICP-MS

O ICP-MS é uma técnica bastante importante na determinação da maioria dos elementos presentes na tabela periódica. Nesta técnica, o plasma é geralmente produzido em argônio à pressão atmosférica, suportado por um campo de energia de alta frequência (30 MHz) de 1000-2000 W. A temperatura no plasma varia entre 6000-10000 K, adequada para a excitação de átomos e ionização das espécies elementares das amostras [68]. Quando os íons carregados positivamente são gerados, estes são direcionados para um espectro de massa e posteriormente separados de acordo com a sua relação massa-carga. Estes íons, da relação massa-carga, são direcionados para um detetor que determina o número de íons presentes, como representado na Figura 3.4 [1, 61, 64, 69-73].

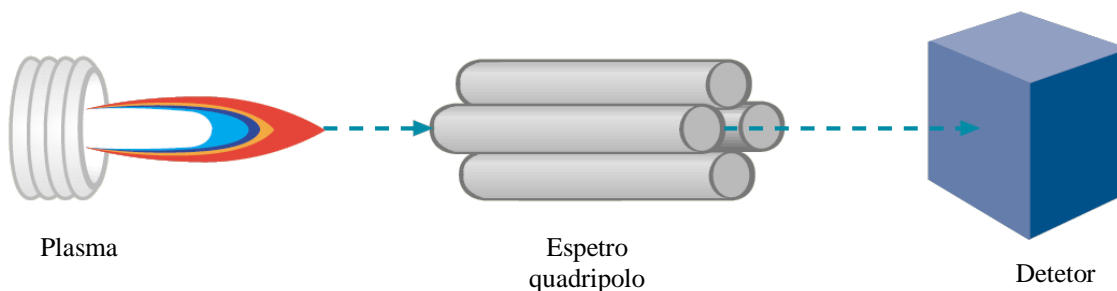


Figura 3.4 - Esquema simplificado do funcionamento de um ICP-MS [61, 64].

Normalmente, um espectro de massa quadripolar é usado pela sua facilidade de utilização, robustez e velocidade [64]. Esta é também uma das poucas técnicas analíticas que permitem a quantificação das concentrações e proporções isotópicas elementares [61].

3.3. Vantagens e Desvantagens do ICP-AES e ICP-MS

Existem semelhanças nas técnicas de ICP-AES e ICP-MS devido à introdução da amostra e ao tratamento de dados. No entanto, há algumas diferenças como se pode verificar pela Tabela 3.2 [64].

Tabela 3.2 - Comparação entre ICP-AES e ICP-MS de vários parâmetros [1, 49, 50, 61, 64, 67, 74].

	ICP-AES	ICP-MS
Limites de deteção	Muito bom para muitos elementos. ICP-AES Radial (1-100) ppb e ICP-AES Axial (0,1-10) ppb	Excelente para muitos elementos (1-10) ppt
Taxa de transferência de amostra	1-60 elementos/minuto	Todos os elementos em menos de 1 minuto
Escala analítica	10 ⁶	10 ⁸
Precisão		
Curto prazo	0,1-2%	0,5-2%
Longo prazo	1-5%	2-4%
Interferências		
Espetrais	Muitas	Poucas
Químicas (matriz)	Muito poucas	Algumas
Físicas (matriz)	Muito poucas	Algumas
Sólidos dissolvidos em solução	0-20%	0,1-0,4%
Nº de elementos que é possível analisar	73	82
Volume de amostra requerido	Médio	Muito pequeno a médio
Análise semi-quantitativa	Sim	Sim
Análise isotrópica	Não	Sim
Facilidade de utilização	Fácil	Moderadamente fácil
Desenvolvimento do método	Moderadamente fácil	Difícil
Pode ser deixado sem vigilância	Sim	Sim
Custos	Altos	Muito altos
Custos de manutenção	Altos	Muito altos
Custos por elemento em análise		
Alto volume- poucos elementos	Médio	Médio
Alto volume- muitos elementos	Baixo a médio	Baixo a médio

Em suma, a capacidade multi-elementar, os limites de deteção (LD) relativamente baixos que atingem tipicamente para o ICP-AES microgramas por litro e nanogramas por litro para o ICP-MS em

sistemas convencionais, e ainda a ampla escala analítica, são as principais vantagens do ICP-AES e ICP-MS [50, 56, 68, 75].

3.4. Limites Típicos de Detecção de Técnicas de Análise Elementar, ICP-AES e ICP-MS

Os limites de detecção listados são representativos da técnica e não traduzem o desempenho de um equipamento específico, são informações combinadas de várias fontes. Todos os valores de ICP-MS são baseados no desempenho quadripolar [61].

Como se pode observar pela Tabela 3.3, o ICP-MS é uma técnica mais sensível em que os LD são mais baixos, na ordem dos ppt, relativamente ao ICP-AES.

Tabela 3.3 - Limites típicos de detecção de ICP-AES e ICP-MS [61].

Classes	IE	ICP-AES radial (ppm)	ICP-AES axial (ppm)	ICP-MS (ppt)
1	Cd	0,001	0,0001	0,01-0,1
	Pb	0,014	0,001	0,01-0,1
	As	0,012	0,002	1-10
	Hg	0,009	0,0012	1-10
2 A	Co	0,002	0,0005	0,1-1
	V	0,002	0,0005	0,01-10
	Ni	0,006	0,0004	0,1-10
2B	Tl	0,016	0,003	0,01-0,1
	Au	0,006	0,0006	0,01-0,1
	Pd	0,002	-	0,01-0,1
	Ir	0,004	-	0,01-0,1
	Os	0,005	-	0,01-0,1
	Rh	0,005	-	0,01-0,1
	Ru	0,004	-	0,01-0,1
	Se	0,020	0,005	1-100
	Ag	0,002	0,0005	0,01-0,1
	Pt	0,020	-	0,01-0,1
	Li	0,001	-	0,01-1
3	Sb	0,018	0,002	0,01-0,1
	Ba	0,0002	0,00004	0,01-0,1
	Mo	0,004	0,0005	0,01-0,1
	Cu	0,002	0,0003	0,1-1
	Sn	0,0001	0,00001	0,01-0,1
	Cr	0,002	0,0004	0,1-1

3.5. Validação do Método

É cada vez mais importante a existência de um sistema de controlo e garantia de qualidade de forma a preservar sempre a saúde do consumidor. Por esse motivo, é fundamental que os laboratórios disponham de meios e critérios objetivos para demonstrar que os métodos de ensaio que executam conduzem a resultados confiáveis e adequados à qualidade pretendida, pois resultados não fiáveis podem colocar em causa a metodologia e consequentemente, neste caso, por em causa a qualidade do produto [76-78].

Desta forma para um controlo efetivo dos resultados e de modo a garantir a correta interpretação e confiabilidade dos mesmos, o método analítico é sujeito a uma série de etapas de avaliação, que garantem a sua validação. O objetivo fundamental da validação é então confirmar que as características do método satisfazem as especificações exigidas para os resultados analíticos e desta forma, demonstrar que o método é adequado para o fim proposto, garantindo assim resultados fiáveis. É, no entanto, essencial que o protocolo de validação se encontre descrito num procedimento laboratorial e que a determinação dos parâmetros de validação seja efetuada em equipamentos e instrumentos dentro das especificações, devidamente qualificados e calibrados [76-78].

A validação, embora possa ser uma atividade exigente e demorada, é necessária pois as consequências de um método não validado podem traduzir-se em resultados falsos, com consequência direta ou indireta de desperdício de tempo, dinheiro e recursos e podendo colocar em causa a avaliação rigorosa e fiável do produto [76-78].

3.5.1. Parâmetros da Validação do Método Analítico ICP-AES

A validação deve ser adaptada a cada caso, sendo necessário para tal o estudo e conhecimento de diversos parâmetros tais como Seletividade/Especificidade, Exatidão, Precisão, Linearidade, Limites de Detecção e Quantificação. Sendo estes aplicados ou não consoante o tipo de procedimento analítico.

A descrição dos parâmetros abaixo foi realizada com base num protocolo interno de validação de métodos analíticos dos Laboratórios Atral e segundo o Guia Relacre 13 [79, 80].

❖ Seletividade/Especificidade

A seletividade é a capacidade de um método identificar e distinguir um analito sem interferência de outros elementos potencialmente presentes na amostra. Estes poderão incluir impurezas, produtos de degradação, excipientes e solventes utilizados na preparação das amostras [80].

A determinação deste parâmetro corresponde à análise das seguintes soluções:

- Solvente(s)/branco;

- Solução da substância de referência do analito;
- Solução da amostra;
- Solução dos excipientes ou de outros possíveis interferentes.

Para avaliar as interferências é realizado ainda um teste de recuperação utilizando uma série de amostras com a mesma matriz, em que apenas varia a concentração do analito em proporções bem conhecidas e ao longo de toda a gama de trabalho, como referido na seção da exatidão. Sendo assim, um método analítico pode ser considerado específico e seletivo quando após a realização de testes de recuperação, se verificar que as taxas de recuperação (TR) são próximas de 100% [79].

❖ Exatidão

A exatidão é definida pela aproximação entre o resultado obtido de um ensaio e o valor de referência aceite como convencionalmente verdadeiro.

Esta é estabelecida tendo como base um mínimo de nove determinações em pelo menos três níveis de concentração correspondentes ao limite inferior, ponto intermédio e limite superior da gama de trabalho do método analítico, em que se recomenda três determinações por nível [80].

Os resultados da exatidão deverão ser expressos como percentagem de recuperação representada pela Equação 3.1 [80].

$$TR = \frac{CR}{CP} \times 100 \quad \text{Equação 3.1}$$

TR - Taxa de recuperação (%)

CR - Concentração de recuperação (ppm)

CP - Concentração preparada (ou nominal) (ppm)

$$CR = \text{Camostra+branco+padrão} - \text{Camostra+branco} \quad \text{Equação 3.2}$$

CR - Concentração de recuperação (ppm)

Camostra+branco+padrão - Concentração de IE na amostra com o branco e com a adição padrão (ppm)

Camostra+branco - Concentração da IE na amostra com o branco (ppm)

❖ Precisão

A precisão é um termo geral que pretende avaliar a dispersão de resultados entre ensaios independentes, repetidos sobre a mesma amostra, amostras semelhantes ou padrões, em condições definidas. É importante salientar que será mais realista estudar preferencialmente a precisão sobre amostras, por forma a minimizar efeitos de matriz [79, 80].

Desta forma, a **repetibilidade** exprime a precisão de um método de ensaio efetuado sobre uma mesma amostra, em condições idênticas tão estáveis quanto possível tais como:

- Mesmo laboratório;

- Mesmo analista;
- Mesmo equipamento;
- Mesmos reagentes;
- Curtos intervalos de tempo.

A avaliação da repetibilidade do método deverá ser efetuada com base na análise de 6 replicados de amostra preparados a 100% da concentração de trabalho. Os resultados são expressos em TR (%).

A precisão é avaliada pelo coeficiente de variação de repetibilidade (CVr), expresso em percentagem, e é dado por:

$$CVr (\%) = \frac{\sigma}{\bar{X}_{global}} \times 100 \quad \text{Equação 3.3}$$

σ - Desvio padrão

\bar{X}_{global} - Média (ppm)

❖ Linearidade

Por linearidade entende-se a capacidade do método para obter respostas analíticas, diretamente proporcionais à concentração do analito, na gama de trabalho do método [78-80].

Para estabelecimento da linearidade, deverão ser utilizados no mínimo cinco níveis de concentração, distribuídos de modo aproximadamente uniforme ao longo de toda a gama de trabalho do método. Preferencialmente utiliza-se o analito em solução e os diferentes níveis de concentração deverão ser obtidos por diluição de uma solução mãe padrão [80].

A análise do parâmetro da linearidade deverá ser efetuada por uma representação gráfica das respostas obtidas (intensidades) em função da concentração do analito. A calibração inclui a preparação e medição de soluções de calibração. No caso de se verificar que existe uma relação linear, os resultados analíticos deverão ser determinados por métodos estatísticos apropriados, calculando a regressão linear pelo método dos mínimos quadrados onde é possível obter o valor do declive, a ordenada na origem, o coeficiente de correlação (R) e o coeficiente de determinação (R²) [79, 80].

❖ Limite de Detecção

Por limite de deteção (LD) entende-se a concentração mais baixa do analito que o método permite detetar, mas não necessariamente quantificar, nas condições experimentais estabelecidas para o método analítico [79, 80].

A estimativa do LD pode ser obtida através da seguinte fórmula:

$$LD = 3,3\sigma / m \quad \text{Equação 3.4}$$

σ - Desvio padrão da resposta

m - Declive da curva de calibração do analito

❖ Limite de Quantificação

Por limite de quantificação (LQ) entende-se a concentração mais baixa do analito que o método permite quantificar com um grau de exatidão e precisão adequados, nas condições experimentais estabelecidas para o método analítico [79, 80].

A estimativa do LQ pode ser obtida através da seguinte fórmula:

$$LQ = 10\sigma / m \quad \text{Equação 3.5}$$

σ - Desvio padrão da resposta

m - Declive da curva de calibração do analito

Para ambos os limites, o desvio padrão da resposta é obtido através da curva de calibração, em que é estudada uma curva de calibração específica, com base em amostras contendo o analito.

❖ Estabilidade da solução

Entende-se por estabilidade da solução analítica a capacidade da solução fornecer, após um período de tempo, uma resposta com uma variação inferior ao critério especificado, relativamente à resposta obtida no tempo zero [80].

Para a determinação da estabilidade, determina-se a variação de concentração das soluções pela expressão:

$$\text{Variação (\%)} = |C_f - C_i| \times 100 / C_i \quad \text{Equação 3.6}$$

C_f/C_i – Concentração final /Concentração inicial

4. Materiais e Métodos

Segundo a diretriz ICH Q3D, a avaliação de risco às IEs presentes nas matérias-primas e nas restantes fontes de IEs no produto final deveria ter em conta a via de administração e a adição intencional ou não das IEs ao longo do seu processo, de forma a seleccionar os elementos a considerar na avaliação de cada um dos medicamentos.

No entanto, para realizar uma avaliação de risco mais completa nos Laboratórios Atral, SA efetuou-se o estudo às 24 IEs em 51 produtos produzidos na empresa, onde se começou por elaborar uma base de dados e se enviaram questionários aos fornecedores de matérias-primas. O questionário foi realizado de forma a ser de resposta rápida e fácil para se conseguir uma maior adesão. Por esse motivo, fez-se um questionário (Anexo 1) de apenas uma página com uma tabela em que as IEs estão divididas por classes e o fornecedor preenche os espaços em branco com valores de concentração em ppm.

Após obtenção de resposta por parte dos fornecedores acrescentaram-se à base de dados as respostas e efetuou-se uma análise detalhada às informações obtidas de cada produto, para posteriormente e por forma a auxiliar a avaliação de risco, seleccionar algumas matérias-primas e produtos finais que se tivesse escassez de informação para serem analisados na FCT-UNL, recorrendo à técnica ICP-AES [81-83].

Para a leitura no ICP-AES as amostras tinham de passar por um processo de digestão. Em primeiro lugar começou-se por fazer uma pesquisa dos métodos de digestão da amostra consoante a matriz. Após esta pesquisa, seleccionaram-se as matrizes mais “complicadas” e começaram-se por experimentar algumas técnicas de digestão, usando diferentes ácidos e diferentes programas de micro-ondas ou digestor, onde se testaram 15 métodos de digestão. Quando o método digeriria a amostra procederam-se aos ensaios de recuperação onde se tiveram de fazer soluções mãe padrão usando matrizes onde os elementos fossem estáveis, H₂O (Ag), HNO₃ (Li, V, Cr, Co, Ba, Ni, Cu, Hg, Tl, Pb, As, Cd, Se) e HCl (Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Mo, Sn, Sb) [34].

Foram-se otimizando os procedimentos, alterando algumas condições e melhorando as TR. Das amostras analisadas em ICP-AES, foram escolhidos para proceder à validação do método os produtos Cefradur 1g, Lisomucin e Rinerge, por serem diferentes formas farmacêuticas.

Como as IEs podem surgir de outras fontes, nos Laboratórios Atral, SA foram realizados ensaios de extração ao reator de 2000L 305 PH10, às placas de teflon e inox 316L, aos MAPs como frascos de vidro de xaropes e de injetáveis, às rolhas e tampas. Foram ainda efetuadas 3 formulações laboratoriais de produtos seleccionados previamente para análise, Cefradur 1g, Ecamais 10 mg+12,5 mg e Lentocilin S1200. Por forma a completar esta avaliação de risco as soluções extrativas dos ensaios referidos, as formulações laboratoriais e ainda a água purificada utilizada como utilidade na empresa foram também analisadas em ICP-AES.

4.1. Avaliação de Risco

A base de dados efetuada ao longo deste trabalho consistiu na recolha da informação da composição dos 51 produtos, das suas posologias, das respetivas fontes das matérias-primas, dos MAPs de cada um dos produtos e na identificação de todos os fornecedores e fabricantes das matérias-primas que entram nesses produtos.

Foi necessário ter em consideração que para a mesma matéria-prima pode existir mais do que um fornecedor e fabricante, para posteriormente proceder ao envio dos respetivos questionários cujas respostas serviram de base para a avaliação de risco. Para realizar essa avaliação de risco foram escolhidas as opções 2a e 2b da diretriz ICH Q3D.

Após a análise das respostas dos questionários dos fornecedores, algumas das IEs não apresentavam valores numéricos de concentração nas matérias-primas e sim as siglas presentes na Tabela 4.1. Inicialmente, quando não se tinham respostas dos fornecedores ou quando as respostas eram siglas as concentrações utilizadas foram as máximas (metodologia inicial), posteriormente após alguma pesquisa e durante as reuniões do grupo ISO (grupo de trabalho para discussão da diretriz ICH Q3D a nível nacional) houve uma decisão unanime para a metodologia usada na avaliação de risco, referente às respostas dos fornecedores.

A metodologia adotada foi a seguinte: quando se tem resposta, em valor numérico da IE, é esse valor que se usa na concentração, no caso da resposta ser N.A.I, N.P.P. ou ND, a concentração selecionada para a IE é 0. Caso a resposta seja P.P, CG, NFD ou não se tem qualquer resposta por parte dos fornecedores, a concentração utilizada é a máxima, isto é o PDE a dividir pela toma diária máxima permitida.

Tabela 4.1 - Critérios definidos para as siglas das respostas dos fornecedores.

Sigla	Significado da sigla	CIE (ppm)
N.A.I	Não adicionado intencionalmente	0
N.P.P.	Não é provável estar presente (ex: catalisador)	0
P.P	Potencialmente presente	Máxima
CG	Cumprir a diretriz ICH Q3D	Máxima
ND	Não detetado	0
NFD	Não fornecem declaração	Máxima

Segundo a diretriz é importante garantir que nenhuma das matérias-primas que entra na composição de um produto excederá a concentração limite permitida e assim garantir que o produto não ultrapassará o PDE referido na diretriz ICH Q3D, para cada um dos 24 elementos.

Para complementar a base de dados foram analisadas, em ICP-AES, as matérias-primas com falta de informação dos fornecedores e caso as matérias-primas em falta fossem demasiadas, fazia-se análise ao próprio produto. Foi também dada especial atenção às potenciais fontes de contaminação,

como MAPs, equipamentos de fabrico e utilidades, às quais se efetuaram procedimentos para realizar as análises.

Posteriormente, nesta avaliação de risco calculou-se o PDE de cada IE para todos os produtos, utilizando a Equação 2.2, e após o cálculo verificou-se se o valor do PDE calculado se apresentava inferior a 30% do PDE limite presente na Tabela 2.2. Caso acontecesse, não seria necessário implementar qualquer controlo adicional para limitar o teor de IEs [81].

Na Tabela 4.3 está um exemplo de um dos 51 produtos presentes na base de dados, realizada ao longo deste trabalho. Os dados presentes na mesma são referentes ao produto A usando a metodologia inicial apenas para uma IE (Cd), os restantes elementos estão presentes no Anexo 2.

Para o referido produto, no API não se obteve resposta do fornecedor assumindo-se assim a concentração máxima para o cálculo do PDE. Mas como o API é a matéria-prima que se apresenta em maior proporção na fórmula farmacêutica, o PDE calculado pela Equação 2.2, excedeu os 30% do PDE limite para o Cd, e também para os restantes elementos. Por esse motivo, o produto A foi escolhido para analisar em ICP-AES.

Após a execução das análises em ICP-AES, as ferramentas descritas na Introdução para a Avaliação de Risco (Capítulo 2.3) foram combinadas de forma a facilitar a aplicação dos princípios da gestão de risco, permitindo organizar no final da avaliação as potenciais fontes de contaminação (riscos) atribuindo criticidades por números e cores como representado na Tabela 4.2.

Tabela 4.2 - Criticidade do risco.

Criticidade do risco
1.Alta
2.Média
3.Baixa
4.Muito baixa

Tabela 4.3 - Dados do produto A para o elemento Cd usando a metodologia inicial.

Código do produto	Produto A					Elemento Cd		
	Componentes	Origem	Quantidade por unidade (mg)	Quantidade máxima (Bulas) (Unidades)	Peso teórico (g /dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API	API 1	?	1050,0	4	4,20	0,94	?	3,93
Excipientes	Excipiente 1	Derivado de Planta	20,0		0,08	0,94	0,01	0,00
	Excipiente 2	Derivado de Planta	195,0		0,78	0,94	0,01	0,01
	Excipiente 3	Vegetal/ Mineral	13,0		0,05	0,94	N.P.P.	0,05
	Excipiente 4	Mineral	7,0		0,03	0,94	0,10	0,00
	Excipiente 5	?	49,3		0,20	0,94	0,50	0,10
Produto	-	-	1334,3		5,34	-	-	-

PDE limite (µg/dia)	5	30% do PDE limite (µg/dia)	1,50	PDE calculado (µg/dia)	4,09
------------------------------	----------	-------------------------------------	-------------	---------------------------------	-------------

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

4.2. Equipamentos

4.2.1. Micro-Ondas e Digestor

Os equipamentos utilizados para a digestão das amostras, no Laboratório de Análises do Departamento de Química/LAQV/REQUIMTE na FCT-UNL foram um micro-ondas Multiwave Go, Anton Paar de vaso aberto representado na Figura 4.1 e um digestor DigiPREP Jr, SCP Science na Figura 4.2.

O micro-ondas utiliza tubos, Pressure Vessel HVT50 que estão presentes na Figura 4.1, à direita.



Figura 4.1 - Equipamento micro-ondas Multiwave Go Anton Paar na FCT-UNL [84].

No caso do digestor, este utiliza Tubos Falcon de *Polypropylene* (PP), que toleram 115°C, caso se tivesse no laboratório tubos de vidro estes iriam tolerar até 180°C [85].

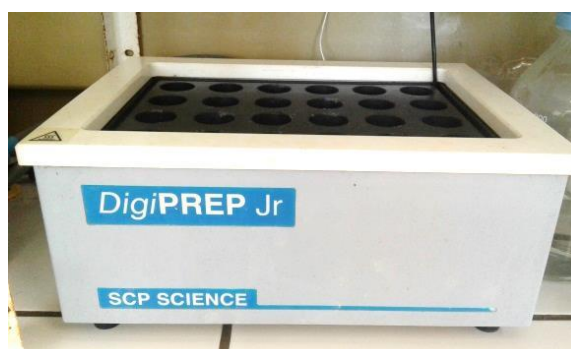


Figura 4.2 - Digestor DigiPREP Jr, SCP Science na FCT-UNL.

4.2.2. Ultrassons

O equipamento presente na Figura 4.3 foi utilizado para auxiliar a digestão das amostras.



Figura 4.3 - Ultrassons marca P SELECTA, modelo ULTRASSONS-H.

4.2.3. ICP-AES

O equipamento utilizado para a análise de IEs foi o ICP-AES da marca Horiba Jobin-Yvon modelo ULTIMA de observação radial, presente na Figura 4.4, equipado com um gerador RF de 40,68 MHz e um monocromador tipo Czerny-Turner de 1 m. Esta técnica permite dar uma perspectiva qualitativa e quantitativa das amostras em estudo, para a maioria dos elementos, e fazer uma análise simultânea até 73 elementos numa amostra única [62].



Figura 4.4 - Equipamento ICP-AES Horiba Jobin-Yvon modelo ULTIMA na FCT-UNL.

Os parâmetros operacionais do ICP-AES estão descritos na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 - Parâmetros Operacionais do ICP-AES.

Potência	1200 kW
Caudal Argon Plasma	12 L/min
Caudal Argon Revestimento	0,3 L/min
Diâmetro tubo injetor	3mm
Nebulizador	Mira Mist
Câmara nebulização	Ciclónica
Pressão do nebulizador	3 bar
Velocidade da bomba	15 rpm
Caudal de débito da amostra	1 ml/min

4.2.4. Autoclave

A autoclave utilizada para realizar os ensaios de extração nos Laboratórios Atral, SA é da marca Fedegari e está presente na Figura 4.5.



Figura 4.5 - Autoclave dos Laboratórios Atral, SA.

4.3. Instrumentos de Medição

Ao longo deste trabalho foram utilizados os seguintes instrumentos de medição:

- Balança Mettler Toledo modelo AB204 n°402SW9 (Laboratórios Atral, SA);
- Balança Acculab Sartorius Group modelo ALC;
- Micropipetas volume variável Tipo A marca VWR modelos: VE5000 1 ml - 5 ml resolução 0,01 ml, VE1000 100 µl - 1000 µl resolução 2 µl e VE100 10 µl - 100 µl resolução 0,2 µl.

4.4. Material Laboratorial

O material utilizado ao longo do trabalho laboratorial foi o seguinte:

- Balões volumétricos;
- Tubos Falcon de PP;
- Tubos de centrifuga de PP;
- Gobelés/Copos;
- Pipetas Pasteur de *Polyethylene* (PE);
- Almofariz;
- Espátulas;
- Frascos de vidro para análises;
- Erlenmeyers;

4.5. Reagentes/Solventes

Na Tabela 4.5 estão os solventes utilizados nos procedimentos analíticos e nas lavagens dos materiais e na Tabela 4.6 estão presentes as características das soluções comerciais dos 24 elementos que foram utilizados para fazer as 3 soluções mãe padrão.

Tabela 4.5 - Reagentes e Solventes utilizados nos procedimentos analíticos e nas lavagens dos materiais.

Reagentes/Solventes	Fornecedor
HNO ₃ , 69% <i>hiperpur</i> (TMA)	PanReac, Espanha
HCl 35% <i>hiperpur</i> (TMA)	PanReac, Espanha
HCl 37%	Fluka, Alemanha
H ₂ O ₂ 30%	PanReac, Espanha
H ₂ SO ₄ 95-97%	Fluka, Alemanha
Água desionizada tipo <i>Milli-Q</i>	-
Água destilada	-
Água purificada	Laboratórios Atral, SA

Tabela 4.6 - Características das soluções comerciais dos 24 elementos.

Elemento	Conc. do elemento na sol. comercial	Lote	Referência/Fornecedor
Cd	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN4966V	51994-250 ml/Sigma-Aldrich
Pb	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBR7883V	16595-250 ml/Sigma-Aldrich
As	999 mg/l \pm 4 mg/l	BCBP4276V	39436-250 ml/Sigma-Aldrich
Hg	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBQ4098V	16482-100 ml/Sigma-Aldrich
Co	1000 μ l/ml	1064551H	88060-100 ml/Alfa Aesar
V	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBP1539V	02334-250 ml/Sigma-Aldrich
Ni	999 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN1310V	42242-250 ml/Sigma-Aldrich
Tl	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBP4629V	75159-100 ml/Sigma-Aldrich
Au	999 mg/l \pm 4 mg/l	BCBM7954V	08269-100 ml/Sigma-Aldrich
Pd	999 mg/l \pm 4 mg/l	BCBM7956V	78437-100 ml/Sigma-Aldrich
Ir	1001 μ l/ml \pm 5 μ l/ml	S120830010	140-052-770/ SPEC ANALITICA
Os	1000 μ l/ml	24-362265M	42239-100 ml/Alfa Aesar
Rh	1010 mg/l \pm 7 mg/l	BCBR0135V	11561-100 ml/Sigma-Aldrich
Ru	1000 mg/l	BCBR3183V	84033-100 ml/Sigma-Aldrich
Se	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN4957V	89498-250 ml/Sigma-Aldrich
Ag	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN1071V	39361-250 ml/Sigma-Aldrich
Pt	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN2570V	47037-100 ml/Sigma-Aldrich
Li	1000 mg/l \pm 5 mg/l	BCBN1779V	59916-250 ml/Sigma-Aldrich
Sb	999 mg/l \pm 4 mg/l	BCBP1156V	94117-250 ml/Sigma-Aldrich
Ba	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBQ4825V	90092-250 ml/Sigma-Aldrich
Mo	999 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN4955V	67210-250 ml/Sigma-Aldrich
Cu	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBS0415V	38996-250 ml/Sigma-Aldrich
Sn	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBM9147V	74244-250 ml/Sigma-Aldrich
Cr	1000 mg/l \pm 4 mg/l	BCBN6619V	02733-250 ml/Sigma-Aldrich

4.6. Procedimentos Analíticos de Digestão, Recuperação e Validação

4.6.1. Métodos de Digestão de Amostras

Não existe um método ou técnica universal para a preparação de amostras, uma vez que todos os tipos de procedimentos apresentam vantagens e desvantagens. Deste modo, cabe ao analista fazer um balanço entre ambas e escolher a técnica mais adequada e vantajosa [54].

É relevante observar ainda que, dentre as operações analíticas, a etapa de preparação de amostras é a mais crítica. Em geral é nesta etapa que se cometem mais erros, que se gasta mais tempo e é aquela que apresenta um maior custo [86].

Abaixo na Tabela 4.7 encontram-se os métodos de digestão utilizados no micro-ondas (Métodos A1, B1, B2, B3, C1, C2, C3, C4, F1, G1 e H1) e no digestor (Métodos D1, D2, E1 e I1). Estes métodos foram realizados com base em algumas referências bibliográficas.

❖ Procedimento

- 1) Caso a amostra seja sólida, no caso dos comprimidos, esta deve ser moída num almofariz;
- 2) Seguir o respetivo método de digestão descrito na Tabela 4.7, onde se coloca a amostra no tubo Pressure Vessel HVT50 ou no Tubo Falcon, adiciona-se os solventes e coloca-se a amostra no respetivo equipamento de digestão, micro-ondas ou digestor;
- 3) Caso a amostra não fique digerida na totalidade leva-se a amostra “digerida” ao ultrassons;
- 4) Transferir a amostra digerida para um balão volumétrico de 10 ml;
- 5) Com uma pipeta passar água desionizada tipo Milli-Q pelo tubo e transferir, da mesma forma, o conteúdo para o balão volumétrico;
- 6) Aferir o volume do balão com água desionizada, tipo *Milli-Q* até aos 10 ml;
- 7) Passar o conteúdo do balão para um tubo de 10 ml de PP para se proceder à análise em ICP-AES;
- 8) Após este procedimento todos os materiais utilizados são lavados com água destilada e posteriormente são descontaminados numa solução de 10% de HNO_3 .

Tabela 4.7 - Os vários métodos de digestão/preparação utilizados no micro-ondas e no digestor [49, 50, 53, 54, 85-93].

Métodos	Quantidade de amostra*	Solvente 1	Solvente 2 (e 3)	Programa micro-ondas ou digestor		
				Rampa (min)	T (°C)	Tempo Efetivo (min)
A1	300 mg	4 ml HNO ₃	1 ml H ₂ O	20	180	10
B1	300 mg	4 ml HNO ₃	1 ml H ₂ O ₂	20	170	10
B2	300 mg	4 ml HNO ₃	1 ml H ₂ O ₂	20	160	10
B3	300 mg	4 ml HNO ₃	1 ml H ₂ O ₂	20	150	15
C1	300 mg	4 ml H ₂ SO ₄	4 ml HNO ₃	5:30	175	4:30
C2	300 mg	4 ml H ₂ SO ₄	4 ml HNO ₃	20	170	10
C3	300 mg	4 ml H ₂ SO ₄	4 ml HNO ₃	15	150	10
C4	300 mg	4 ml H ₂ SO ₄	4 ml HNO ₃	5:30	150	4:30
D1	300 mg	4 ml HNO ₃	1 ml H ₂ O ₂	5	100	-
D2	3 g	4 ml HNO ₃	1 ml H ₂ O ₂	20	115	-
E1	200 mg	4 ml H ₂ O	-	20	100	-
F1	1 ml	Aferir até 10 ml com H ₂ O	-	-	-	-
G1	Quantidade indicada nos folhetos informativos referentes aos 10 ml	Aferir até 10 ml com H ₂ O	-	-	-	-
H1	300 mg	4 ml HNO ₃	0,5 ml HCl+ 0,6 ml H ₂ O	20	170	20
I1	100 mg	2,5 ml HNO ₃	-	240	115	-

* A quantidade mais frequente utilizada nestes métodos está entre os 200-500 mg

4.6.2. Preparação de Soluções Padrão em Matrizes de H₂O, HNO₃ e HCl

Na Figura 4.6 estão presentes as 3 soluções mãe padrão com as matrizes de água desionizada, tipo Milli-Q, de HNO₃ 5% e de HCl 5% e na Tabela 4.8 estão descritos os procedimentos. Em que os elementos das soluções comerciais referidas na Tabela 4.6 são adicionados nas matrizes onde são estáveis.

Tabela 4.8 - Procedimentos para a preparação das soluções mãe padrão.

A-Solução mãe padrão da matriz de água desionizada tipo Milli-Q (50 mg/l)	B-Solução mãe padrão da matriz HNO₃ 5% (50 mg/l)	C-Solução mãe padrão com os elementos estáveis na matriz HCl 5% (50 mg/l)
Adicionar um pouco de água num balão de 100 ml e de seguida adicionar 5 ml da solução padrão comercial de Ag e aferir com água desionizada tipo Milli-Q até aos 100 ml.	Adicionar um pouco solução de HNO ₃ 5% num balão de 100 ml e de seguida adicionar 5 ml das soluções padrão comerciais de Li, V, Cr, Co, Ba, Ni, Cu, Hg, Tl, Pb, As, Cd, Se e aferir com a solução de HNO ₃ 5% até aos 100 ml.	Adicionar um pouco de solução de HCl 5% num balão de 100 ml e de seguida adicionar 5 ml das soluções padrão comerciais de Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Mo, Sn, Sb e aferir com a solução HCl 5% até aos 100 ml.

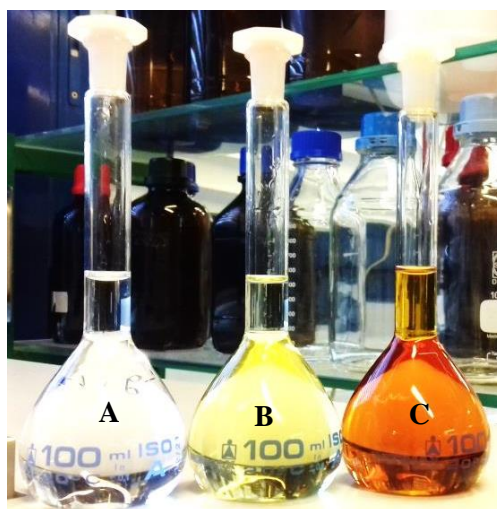


Figura 4.6 - Soluções mãe padrão com **A-** matriz de água desionizada tipo Milli-Q, **B-** matriz de HNO₃ 5% e **C-** matriz de HCl 5%.

4.6.3. Ensaios de Recuperação

❖ Procedimento

- 1) Preparar seis tubos de micro-ondas Pressure Vessel HVT50 ou Tubos Falcon, caso o método seja efetuado em micro-ondas ou digestor, respetivamente.
Em dois dos tubos colocar a quantidade de amostra e os ácidos utilizados, consoante o método de digestão. Nos outros três tubos colocar a mesma quantidade de amostra, 100 µl de cada uma das soluções mãe padrão (Tabela 4.8) e os ácidos usados na digestão. No último tubo adicionar apenas os ácidos da digestão, o chamado branco;
- 2) Levar os tubos ao micro-ondas ou ao digestor com o programa de digestão respetivo (Tabela 4.7);
- 3) Retirar os tubos do micro-ondas ou digestor e transferir o conteúdo destes para balões volumétricos de 10 ml;
- 4) Com uma pipeta passar água desionizada tipo Milli-Q pelos tubos e transferir, da mesma forma, o conteúdo para os balões volumétricos;
- 5) Acrescentar água desionizada tipo Milli-Q aos balões volumétricos e aferir aos 10ml;
- 6) Passar o conteúdo dos balões para tubos de centrífuga de 10 ml para se proceder à análise em ICP-AES, em que cinco dos ensaios realizados ao longo do trabalho estão presentes na Figura 4.7;
- 7) E por fim lavar todo o material com água destilada e posteriormente descontaminá-lo numa solução de 10% de HNO_3 .

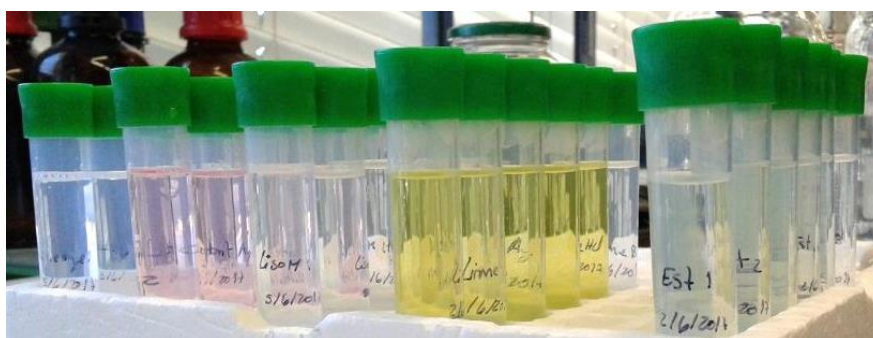


Figura 4.7 - Tubos de PP 10 ml com 5 amostras que sofreram ensaios de recuperação.

4.6.4. Otimização dos Ensaios de Recuperação

- Inicialmente a amostra digerida era transferida para Tubos Falcon, no entanto como a aferição aos 10 ml era pouco precisa a transferência da amostra passou a ser para balões volumétricos de 10 ml;
- Após a transferência da amostra dos tubos Pressure Vessel HVT50 para os balões volumétricos verificou-se que ficavam resíduos de amostra digerida nos tubos, pelo que se

começou a passar água desionizada tipo Milli-Q pelos tubos com uma pipeta, para retirar os eventuais resíduos de amostra;

- Diminuiu-se a temperatura de digestão, para evitar que os elementos mais voláteis desaparecessem;
- Realizou-se mais do que um método de digestão com o objetivo de obter melhores TR.

4.6.5. Preparação de Soluções Padrão para Análise em ICP-AES

A partir das três soluções mãe padrão já preparadas inicialmente preparou-se as soluções padrão para a calibração do ICP-AES descritos na Tabela 4.9, em tubos centrífuga de PP de 10 ml como representado na Figura 4.8. Sempre que se tinham amostras para analisar calibrava-se o equipamento e tinham de ser feitos novos padrões.

Tabela 4.9 - Procedimentos da preparação dos padrões para a calibração do ICP-AES.

Soluções padrão para ICP-AES com água desionizada tipo Milli-Q ou HNO₃ 5% ou HCl 5%	
Solução padrão) Adicionar 1 ml da solução mãe padrão (50mg/l) já preparada (Tabela 4.8) num balão volumétrico de 50 ml, e aferir com água desionizada tipo Milli-Q ou HNO ₃ 5% ou HCl 5% até aos 50ml.	
1ºtubo)	Para preparar 1 mg/L , adicionou-se 10 ml da nova solução padrão referida em cima.
2ºtubo)	Para preparar 0,75 mg/L , adicionou-se 2,5 ml de água desionizada tipo Milli-Q ou HNO ₃ 5% ou HCl 5% e 7,5 ml da nova solução padrão.
3ºtubo)	Para preparar 0,5 mg/L , adicionou-se 5 ml de água desionizada tipo Milli-Q ou HNO ₃ 5% ou HCl 5% e 5 ml da nova solução padrão.
4ºtubo)	Para preparar 0,25 mg/L , adicionou-se 7,5 ml de água desionizada tipo Milli-Q ou HNO ₃ 5% ou HCl 5% e 2,5 ml da nova solução padrão.
5ºtubo)	Para preparar 0,1 mg/L , adicionou-se 9 ml de água desionizada tipo Milli-Q ou HNO ₃ 5% ou HCl 5% e 1 ml da nova solução padrão.
6ºtubo)	Adicionou-se 10 ml de água desionizada tipo Milli-Q ou HNO ₃ 5% ou HCl 5% ao tubo.

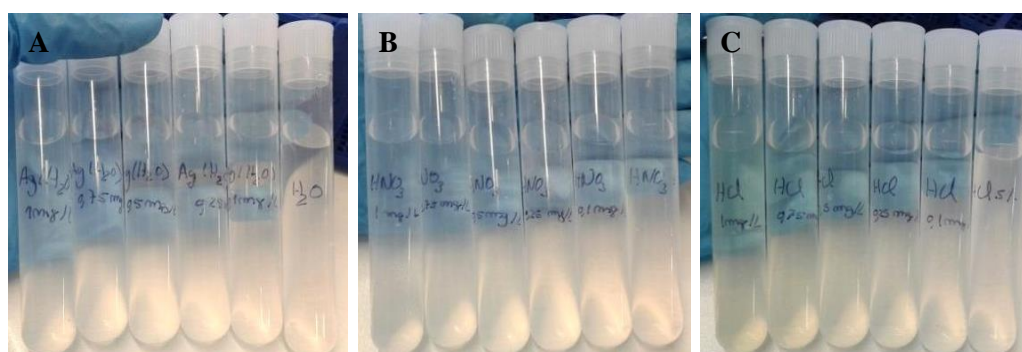


Figura 4.8 - Soluções padrão para calibração de ICP-AES, **A**-matriz de água desionizada tipo Milli-Q, **B**-matriz de HNO₃ 5% e **C**-matriz de HCl 5%.

4.6.6. Validação do Método Analítico ICP-AES

Para proceder à validação do método foram escolhidos três produtos de diferentes formas farmacêuticas, um comprimido revestido, um xarope e um inalável. Destas formas farmacêuticas as escolhidas foram as que apresentaram TR fora dos limites de aceitação para mais IEs.

❖ Seletividade/Especificidade

Para determinar este parâmetro, faz-se:

- Soluções de amostra, que sofreram um dos métodos de digestão descritos na Tabela 4.7;
- Brancos, que são os solventes de digestão descritos na Tabela 4.5 e que sofreram o mesmo método de digestão da respetiva amostra;
- Soluções padrão para calibração do ICP-AES;
- Soluções de amostra com adição padrão, como descrito na exatidão.

Critério de aceitação

Não deve existir resposta significativa com os brancos e a recuperação é definida com os critérios da exatidão.

❖ Exatidão

A exatidão do método é estabelecida adicionando soluções padrão à amostra em três níveis de concentração correspondentes ao limite inferior 50% (0,25 mg/L), ponto intermédio 100% (0,5 mg/L) e limite superior 150% (0,75 mg/L) da gama de trabalho do método analítico. Em que se faz 9 determinações, 3 determinações por nível.

Critério de aceitação

Os resultados da exatidão são expressos em percentagem de recuperação representada pela Equação 3.1. E o método considera-se específico e exato quando a taxa de recuperação se encontra na seguinte gama: $50 < \text{TR}(\%) < 150$.

❖ Precisão

Faz-se a análise da amostra adicionando a solução padrão no ponto intermédio 100% (0,5 mg/L) para a determinação do conteúdo de IEs em 6 replicados de amostra (3 replicados obtidos da exatidão e 3 replicados da precisão).

Critério de aceitação

Considera-se o método preciso quando $|\text{CVr}| (\%) \leq 10$.

❖ **Linearidade, Limite de Detecção e Limite de Quantificação**

Para estabelecer a linearidade, são utilizados cinco níveis de concentração (1 mg/l, 0,75 mg/l, 0,5 mg/l, 0,25 mg/l e 0,1 mg/l) e o branco, em que os diferentes níveis de concentração são obtidos por diluição de uma solução mãe padrão. Efetuam-se 5 retas de calibração para cada um dos 24 elementos.

Os limites de detecção e quantificação são estimados, pelas Equações 3.4 e 3.5, para as 24 IEs, quando se faz nova calibração ao equipamento ICP-AES.

Critério de aceitação

O critério mínimo aceitável do coeficiente de correlação (R) é $R=0,99$, o que corresponde a $R^2=0,995$ e o LQ deve ser inferior ao limite toxicológico da diretriz ICH Q3D [78-80].

❖ **Estabilidade da solução**

Neste caso, a mesma amostra é analisada durante 4 dias seguidos e para determinar a estabilidade da solução, determina-se a variação de concentração das soluções pela expressão da Equação 3.6.

Critério de aceitação

O critério mínimo aceitável é a $|\text{Variação}| (\%) \leq 30$.

4.7. Testes Laboratoriais para Verificar a Contribuição de IEs dos Equipamentos para os Produtos Farmacêuticos

❖ **Ensaio de extração para verificar a cedência de IEs do aço inox 316 L do reator de 2000L (305 PH10)**

O reator de 2000L (305 PH10), representado na Figura 4.9, é considerado o equipamento de “pior caso” para possível cedência de IEs, uma vez que nele se fabricam formas líquidas e pastosas. Estas apresentam uma maior área de contacto no interior, em comparação com qualquer outro equipamento de aço inox 316 L existente na empresa. Por este motivo, a probabilidade de contaminação do material para o produto final é superior.

Para este estudo optou-se pelas condições de trabalho extremas, relativamente ao tempo do procedimento, à temperatura e ao tempo de agitação. Deste modo utilizou-se os valores máximos de produção do reator.



Figura 4.9 - Vista geral do Reator 2000L (305 PH10).

Foi realizado um protocolo interno para este procedimento, em que o mesmo consiste em encher o reator com 800 L de água purificada, deixando esta durante vinte e sete dias no seu interior e neste período, procede-se às etapas descritas na Tabela 4.10. Por fim, adiciona-se HCl 37% para a água atingir um pH equivalente ao pH mais baixo do produto que entra neste reator.

Tabela 4.10 - Procedimento de etapas do reator 2000L (305 PH10).

Data	Volume HCl 37% (ml)	Tempo de agitação (min)	PH	T (°C)
12/5/2017	12	5	3,90	-
12/5/2017	10	5	3,40	-
12/5/2017	20	5	3,28	-
12/5/2017	20	5	3,12	-
18 /5/2017	20	15	2,99	-
18 /5/2017	20	15	2,89	-
25/5/2017	-	30	-	-
1/6/2017	-	30	-	-
6/6/2017	-	300	-	80
7/6/2017	-	30	-	80

Para proceder a análise em ICP-AES retira-se uma amostra da água purificada antes da entrada no reator, para branco, e por fim retira-se três amostras da água após o processo descrito, para a avaliação das IEs.

❖ Preparação de formulações laboratoriais

De forma a verificar se os equipamentos descritos na Tabela 4.11 contribuem IEs para os produtos, foram realizadas três formulações laboratoriais de três dos produtos da empresa (Cefradur 1g, Ecamais 10mg+12,5mg e Lentocilin S1200), em que o método de digestão utilizado para a formulação foi o mesmo que se utilizou para o produto final.

Analisaram-se as três formulações laboratoriais e os respetivos produtos para assim ter conhecimento do teor de IEs presentes nas amostras antes e após a passagem pelos equipamentos.

Tabela 4.11 - Matérias-primas das formulações laboratoriais e respetivos equipamentos de produção.

Produto	Formulação laboratorial	Equipamentos utilizados para o fabrico
Cefradur 1g	Cefradina Amidoglicolato de sódio Celulose Microcristalina 101 Estearato de Magnésio Talco Opatint White NA-28832	<u>Preparação</u> >Tamisador Russel (303 SG 10M) >Rede de 16 e 144 malhas/cm ² (0,63 mm) >Misturador Bicónico (303 PS 11) >Compactadora Alexander Werk (303 PG 3) <u>Compressão</u> >Máquina de compressão (303 PT 4) com punções bilates de 21x10 mm com ranhura mediana <u>Revestimento</u> >Bacia e Pistola de revestimento
Ecamais 10mg+ 12,5mg	Lisinopril di-hidratado Hidroclorotiazida Amido de milho Óxido de ferro amarelo Óxido de ferro vermelho Amido 1500 Encompress Estearato de Magnésio	<u>Preparação</u> >Tamisador Russel (303 SG 2M) >Rede de 144malhas/cm ² (0,63 mm) e 2700 malhas/cm ² (0,125 mm) >Misturador cilíndrico Sotel (303 PS4) <u>Compressão</u> >Máquina de compressão (303 PT5)
Lentocilin S1200	Penicilina Benzatinica Citrato de sódio	<u>Preparação</u> >Misturador <u>Enchimento</u> >Máquina de enchimento de pós estéreis

4.8. Ensaio de Extração

Os ensaios de extração foram efetuados sob condições controladas e agressivas de temperatura e tempo, para forçar a cedência das IEs para a solução extrativa [48, 94-96].

Nos Laboratórios Atral, SA foram realizados ensaios de extração aos frascos de vidro dos xaropes, aos frascos dos injetáveis (ensaio foi realizado pela equipa do controlo de qualidade da empresa), às tampas de plástico “Astra”, às rolhas clorobutílicas e bromobutílicas e às placas de teflon e aço inox 316L que mimetizam os materiais dos equipamentos de fabrico.

❖ Procedimento de preparação das soluções extrativas dos frascos de vidro de xaropes [97]:

1. Encher com água purificada 3 frascos de 200 ml;
2. Encher um frasco com água purificada para ser usado como branco;
3. Aquecer a autoclave a 100°C e deixar escapar o vapor pela válvula de descarga manual de pressão durante 10 minutos;
4. Aumentar a temperatura de 100°C para 121°C à velocidade de 1°C/min;
5. Colocar os frascos na autoclave e manter a temperatura a 121°C±1°C durante 60 minutos ± 1 min;
6. Baixar a temperatura de 121°C para 100 °C à velocidade de 0,5°C/min, abrindo a válvula manual de pressão para anular o vácuo;
7. Retirar os frascos da autoclave e no dia seguinte passar a água do seu conteúdo para frascos de análise.

❖ Procedimento de preparação das soluções extrativas das tampas Astra Screw-Cap dos xaropes [98]:

1. Retirar o plástico da cápsula interna que está a contactar com o produto numa quantidade de 12g o equivalente a 300 cm²;
2. Lavar os pedaços de plástico, por duas vezes, com cerca de 150 ml de água destilada;
3. Transferir os pedaços para um erlenmeyer e adicionar 100 ml de água purificada;
4. Encher um copo com 100 ml de água purificada que servirá como branco;
5. Colocar em estufa à temperatura de 70°C, durante 24h;
6. Retirar da estufa, deixar arrefecer e transferir o conteúdo para frascos de análise.

❖ **Procedimento de preparação das soluções extrativas das rolhas clorobutílicas e bromobutílicas [99]:**

1. Colocar num recipiente de vidro um número de rolhas correspondente a uma superfície total de cerca de 100 cm²;
2. Cobrir as rolhas com água purificada;
3. Levar à ebulição durante 5 min;
4. De seguida, lavá-las cerca de 5 vezes com água fria;
5. Num frasco introduzir as rolhas previamente lavadas e juntar 200 ml de água purificada;
6. Encher um frasco com 200 ml de água purificada que servirá como branco;
7. Aquecer a autoclave de modo a atingir a temperatura de 121±2°C em 20-30 min e levar os frascos à autoclave mantendo esta temperatura durante 30 min;
8. Retirar os frascos da autoclave, deixar arrefecer e passar o seu conteúdo para frascos de análise.

❖ **Procedimento de preparação das soluções extrativas das placas de teflon e aço inoxidável 316L:**

1. Lavar as placas com água purificada para retirar eventuais partículas;
2. Colocar cada uma das placas previamente lavadas num recipiente de vidro e juntar 200 ml de água purificada;
3. Encher um frasco com 200 ml de água purificada que servirá como branco;
4. Aquecer a autoclave a 100°C e deixar escapar o vapor pela válvula de descarga manual de pressão durante 10 min;
5. Aumentar a temperatura de 100°C para 121°C à velocidade de 1°C/min;
6. Colocar os recipientes na autoclave e manter a temperatura a 121°C±1°C durante 60 min ± 1 min;
7. Baixar a temperatura de 121°C para 100 °C à velocidade de 0,5°C/min, abrindo a válvula manual de pressão para anular o vácuo;
8. Retirar os recipientes da autoclave, deixar arrefecer e passar o seu conteúdo para frascos de análise.

5. Discussão de Resultados

5.1. Resultados dos Métodos de Digestão e Ensaio de Recuperação

Foram efetuados 15 métodos de digestão diferentes consoante a matriz da amostra. Para algumas amostras foi apenas necessário um processo de digestão simples enquanto para outras foi necessário desenvolver métodos de digestão adequados devido à dificuldade de digerir a matriz.

Na Tabela 5.1 estão presentes todos os métodos de digestão utilizados para as 21 amostras selecionadas previamente, o símbolo “X” significa que o método não digeriu a amostra e o “certo” digeriu. Na Figura 5.1 estão 2 exemplos de amostras em que o método **H1** não digeriu o Lentocilin S1200 à esquerda mas digeriu o Ecamais 10 mg + 12,5 mg à direita, pois é possível observar na imagem da esquerda que a solução contém precipitado, ao contrário da imagem à direita que se apresenta límpida.



Figura 5.1 - Método de digestão **H1** para o Lentocilin S1200 à esquerda e Ecamais 10 mg + 12,5 mg à direita.

Na Tabela 5.1 está presente mais do que um “certo” na mesma amostra pois efetuou-se otimização da técnica de digestão com vista à obtenção de melhores resultados de recuperação. Para cada amostra o método de digestão que foi selecionado para proceder aos ensaios encontra-se sublinhado e as amostras que foram escolhidas para proceder à validação do método encontram-se destacadas também na Tabela 5.1.

Tabela 5.1 - Métodos de digestão escolhidos para as diferentes amostras (“X “=não digere; “Certo” =digere; “Certo+sublinhado”=método selecionado; “Produto selecionado”=validação).

Produto\Método	A1	B1	B2	B3	C1	C2	C3	C4	D1	D2	E1	F1	G1	H1	I1
Cefradur 1g	✗	✗	-	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	✗	-
Ecamaís 10mg+12,5mg	✗	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
Acetofalato de Celulose	-	✗	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
Cefixima triidrato	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓*	-
Extrato de Ginkgo Biloba	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Açúcar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-
Lactose Anidra	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-
Lentocilin S1200	-	✗	-	-	-	✓	✓	-	-	-	✗	-	-	✗	-
Ceftriaxona Sódica	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	✓	-
Alprazolam Pazolam 0,5 mg	-	-	✓*	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓*	-
Limeciclina	-	-	✓*	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Estearato de Magnésio	-	-	✓*	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓
Lisomucin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-
Diclodent	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-
Rinerge	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-
Betamox 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-
Penicilina Sódica 1 M.U.I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓*	-	✓	-	-
Penicilina G Potássica 1000000F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	✓	-	-
Lentocilin 6.3.3	-	-	-	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	✗	✗	-
Cloridrato di-hidrato de minociclina	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloridrato flunarizina	-	-	-	✗	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-

*Fez-se a digestão mas não se efetuou os ensaios de recuperação

Na Tabela 5.2 estão presentes os dados que permitiram efetuar a escolha do melhor método de digestão para as amostras. Estes dados são os resultados das TR para os diferentes métodos de digestão.

O critério para a escolha de um bom método de digestão corresponde ao método que apresenta, para o maior número de elementos, TR entre 50%-150%.

Os “piores casos” de digestão são os métodos **C1**, **C4** e **C3** para o Cefradur 1g, o método **C1** para o Acetofalato de Celulose, os métodos **C2** e **C3** para o Lentocilin S1200, o método **C2** para a Ceftriaxona sódica e o método **C3** para o Lentocilin 6.3.3.

Os elementos que apresentam piores recuperações são o Ni, Tl, Au, Os, Ag, Pt e Ba, estas IEs apresentam taxas de recuperação com valores inferiores a 50% e superiores a 150% para a maioria das amostras.

Tabela 5.2 - Resultados dos ensaios de recuperação para as diferentes técnicas de digestão das diferentes amostras (A vermelho estão valores fora da gama 50<TR($\%$<math><150</math>)).

		Cefradur 1g			Ecamais 10mg+12,5 mg		Acetof. de Celulose		Cefixima	Extr. de Ginkgo	Açúcar	Lactose	Lent. S1200		Ceft. Sódica		Alprazolam	Lime ciclin a	Estearato de Mag.		Lisomucina	Diclo dent	Rine rge	Beta mox	Pen. S.	Pen. P.	Lent. 6.3.3
Método de digestão		C1	C4	C3	B1	H1	C1	H1	B1	B1	D2	D1	C2	C3	C2	H1	B3	B3	B3	I1	F1	F1	F1	G1	G1	G1	C3
Classes	IE	TR (%)																									
1	Cd	19	29	33	62	82	30	83	73	89	55	80	45	43	38	95	106	122	103	62	124	126	117	104	103	114	44
	Pb	44	34	52	54	114	48	83	91	87	61	72	33	32	35	86	107	133	122	51	119	139	116	92	78	126	48
	As	42	24	52	72	93	55	36	79	89	74	39	70	59	70	95	104	124	107	69	135	132	107	123	122	136	64
	Hg	33	34	34	71	93	40	66	72	88	58	65	49	39	45	88	107	106	102	65	132	127	81	105	101	111	43
2A	Co	30	33	35	67	87	41	86	76	92	61	84	49	44	46	93	107	122	102	61	116	122	114	103	103	110	43
	V	34	29	33	76	94	48	88	84	95	60	89	57	47	53	91	107	120	103	66	117	123	114	108	107	113	49
	Ni	1	13	34	43	71	2	67	52	66	32	66	14	39	11	68	85	111	97	60	107	101	91	81	81	94	42
2B	Tl	45	22	40	64	83	49	42	86	98	30	43	33	41	59	81	114	119	99	65	114	122	105	105	104	105	49
	Au	50	44	45	0	27	52	38	81	84	62	42	45	43	46	56	85	78	93	18	24	20	1	91	117	116	57
	Pd	52	48	49	73	73	65	84	85	64	64	5	46	47	45	74	55	0	15	59	63	75	52	90	110	111	52
	Ir	23	44	49	60	59	28	89	69	79	42	62	22	48	17	63	82	72	105	83	78	72	76	78	135	120	45
	Os	81	426	172	0	0	265	0	0	2	14	153	113	169	125	2	408	113	189	0	5	61	0	75	117	119	197
	Rh	57	45	48	83	82	69	82	86	87	66	76	43	44	44	73	91	77	104	88	90	77	90	95	120	111	56
	Ru	44	43	46	59	53	52	85	83	92	60	77	39	45	40	75	95	85	101	78	95	75	92	87	116	121	46
	Se	59	70	77	72	108	70	92	79	88	31	97	91	62	80	108	127	136	149	73	168	163	111	147	140	140	76
	Ag	43	20	46	72	3	42	3	42	88	61	71	43	42	42	0	67	33	91	77	17	64	4	64	80	68	47
	Pt	27	34	50	52	53	37	79	70	78	37	70	30	41	24	66	86	77	78	76	28	75	4	66	102	98	47
3	Li	58	56	52	106	119	65	85	89	99	60	88	65	51	72	107	99	98	91	88	102	110	113	128	128	131	51
	Sb	30	29	51	75	72	38	9	70	86	55	63	35	42	29	73	89	74	95	86	87	72	88	84	117	120	51
	Ba	87	56	127	423	616	255	89	205	230	72	84	59	151	49	81	260	94	85	253	332	500	179	359	218	411	133
	Mo	52	57	61	83	74	60	82	89	95	77	87	53	58	49	88	106	96	115	88	101	87	87	100	139	137	61
	Cu	43	47	47	81	93	50	82	86	92	64	83	58	49	51	87	106	104	88	71	108	115	116	97	86	83	51
	Sn	44	30	55	77	49	51	14	89	101	63	52	53	48	38	56	97	63	69	80	51	54	38	37	84	86	52
	Cr	35	40	39	51	74	43	89	82	92	57	87	50	44	47	91	101	119	98	61	115	118	113	103	101	106	44

5.2. Resultados de Validação

A validação do método analítico foi executada de acordo com os procedimentos descritos no Capítulo 4.6.6. para 3 formas farmacêuticas diferentes, o Cefradur 1g (comprimido revestido), o Lisomucin (xarope) e o Rinerge (inalável).

❖ Seletividade/Especificidade

Nas Tabelas 5.3 a 5.5 estão presentes as concentrações de IEs nos brancos (C_{branco}), as concentrações de IEs na amostra com o branco ($C_{\text{amostra+branco}}$), as concentrações de IEs na amostra com o branco e com a adição padrão ($C_{\text{amostra+branco+padrão}}$), as concentrações de IEs na amostra isolada (CIE) calculadas pela Equação 5.1 e as concentrações de recuperação (CR) calculadas pela Equação 3.2, dos produtos Cefradur 1g, Lisomucin e Rinerge.

$$CIE = C_{\text{amostra+branco}} - C_{\text{branco}} \quad \text{Equação 5.1}$$

CIE - Concentração de IE na amostra isolada (ppm)

$C_{\text{amostra+branco}}$ - Concentração de IE na amostra com o branco (ppm)

C_{branco} - Concentração de IE no branco (ppm)

Ao observar as Tabelas 5.3 a 5.5 é possível constatar que para o Cefradur 1g o método apresenta algumas interferências tanto no branco como nas amostras com o branco, pois muitos dos resultados tem “<LD”.

No caso do Lisomucin e Rinerge a C_{branco} apresenta um valor superior à $C_{\text{amostra+branco}}$ para a maioria das IEs e neste caso as CIEs apresentam valores negativos (“<LD”).

Os problemas de interferência espectral são bastante comuns nesta técnica, estas interferências são observadas se outras espécies forem detetadas no mesmo comprimento de onda ou muito próximo do comprimento de onda da amostra em questão. No caso das interferências não espectrais, mais conhecidas por efeitos de matriz, estas podem causar supressão ou aumento do sinal e, geralmente, ocorrem se a composição da amostra é muito diferente da composição das soluções padrão, dando origem a resultados facciosos. Portanto a composição dos produtos farmacêuticos deve ser avaliada antes de se efetuar a análise em ICP-AES, como identificar o tipo de solvente, os sais dissolvidos e a acidez das digestões, pois um excesso de ácido nas digestões pode ser uma fonte de erro na análise [50, 61, 100, 101].

De acordo com os resultados obtidos dos 3 produtos e a explicação das possíveis interferências espectrais e não espectrais no ICP-AES, pode-se concluir que este método é pouco seletivo e específico para grande parte dos elementos.

Tabela 5.3 - Resultados do Cefradur 1g.

Classes	IE	Cefradur 1g				
		Método de digestão: C3				
		Cbranco	Camostra+branco	Camostra+branco+padrão (100%)	CIE	CR
		ppm				
1	Cd	0,0047	0,0254	0,2184	0,0207	0,1930
	Pb	<LD	<LD	0,1474	0,0150	0,2881
	As	0,0538	0,0644	0,3591	0,0106	0,2947
	Hg	<LD	<LD	0,1117	0,0165	0,1405
2A	Co	0,0085	0,1585	0,3660	0,1500	0,2074
	V	<LD	0,0470	0,1873	0,0548	0,1403
	Ni	0,0079	0,0094	0,1506	0,0015	0,1411
2B	Tl	0,0588	0,1186	0,3417	0,0599	0,2231
	Au	<LD	<LD	0,3672	0,0049	0,3740
	Pd	<LD	<LD	0,3076	0,0143	0,3638
	Ir	0,0136	0,0158	0,3698	0,0021	0,3540
	Os	0,0114	0,0086	2,1087	<LD	2,1001
	Rh	<LD	<LD	0,2761	0,0090	0,3606
	Ru	<LD	<LD	0,3673	0,0024	0,3786
	Se	0,0829	0,0977	0,4874	0,0148	0,3897
	Ag	0,0037	<LD	0,2391	<LD	0,2394
	Pt	0,0437	0,0550	0,4371	0,0112	0,3821
3	Li	<LD	<LD	0,1767	0,0001	0,1917
	Sb	0,0424	0,0452	0,4285	0,0028	0,3833
	Ba	0,0145	0,0154	0,1438	0,0009	0,1284
	Mo	0,0075	0,0129	0,4695	0,0053	0,4567
	Cu	<LD	0,0046	0,1600	0,0138	0,1554
	Sn	0,0671	0,0837	0,5404	0,0166	0,4567
	Cr	<LD	<LD	0,0347	0,0014	0,0363

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.4 - Resultados do Lisomucin.

Classes	IE	Lisomucin				
		Método de digestão: F1				
		Cbranco	Camostra+branco	Camostra+branco+padrão (100%)	CIE	CR
		ppm				
1	Cd	0,0210	0,0201	0,5472	<LD	0,5270
	Pb	0,1607	0,0859	0,4711	<LD	0,3852
	As	0,0120	0,0711	0,7221	0,0591	0,6509
	Hg	0,0174	0,0618	0,7390	0,0445	0,6772
2A	Co	0,0165	0,0153	0,5212	<LD	0,5059
	V	0,0131	0,0122	0,5174	<LD	0,5053
	Ni	0,0463	0,0441	0,5300	<LD	0,4859
2B	Tl	0,0211	0,0495	0,5782	0,0284	0,5287
	Au	0,0146	0,0052	0,1503	<LD	0,1451
	Pd	0,0309	0,0092	0,4079	<LD	0,3987
	Ir	0,0238	0,0208	0,4778	<LD	0,4570
	Os	0,0262	0,0224	0,2617	<LD	0,2392
	Rh	0,0495	0,0110	0,4695	<LD	0,4585
	Ru	0,0032	<LD	0,5257	<LD	0,5266
	Se	0,0363	0,1847	0,8800	0,1484	0,6953
	Ag	0,0168	0,0121	0,3315	<LD	0,3194
	Pt	0,0185	0,0596	0,3047	0,0410	0,2452
3	Li	0,0073	0,0029	0,4944	<LD	0,4915
	Sb	0,0287	0,0330	0,4926	0,0044	0,4596
	Ba	<LD	<LD	0,4087	<LD	0,4738
	Mo	<LD	0,0005	0,5250	0,0007	0,5244
	Cu	0,0051	0,0025	0,5083	<LD	0,5058
	Sn	0,0077	0,0616	0,5645	0,0538	0,5029
	Cr	0,0149	0,0131	0,5139	<LD	0,5009

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.5 - Resultados do Rinerge.

Classes	IE	Rinerge				
		Método de digestão: F1				
		Cbranco	Camostra+branco	Camostra+branco+padrão (100%)	CIE	CR
		ppm				
1	Cd	0,0210	0,0206	0,5069	<LD	0,4864
	Pb	0,1607	0,1736	0,6167	0,0129	0,4430
	As	0,0120	0,0209	0,5599	0,0089	0,5389
	Hg	0,0174	0,0188	0,5166	0,0014	0,4978
2A	Co	0,0165	0,0165	0,4988	<LD	0,4823
	V	0,0131	0,0140	0,4928	0,0009	0,4788
	Ni	0,0463	0,0424	0,4960	<LD	0,4536
2B	Tl	0,0211	0,0281	0,5396	0,0069	0,5115
	Au	0,0146	0,0098	0,1607	<LD	0,1510
	Pd	0,0309	0,0251	0,4568	<LD	0,4317
	Ir	0,0238	0,0198	0,4209	<LD	0,4011
	Os	0,0262	0,0231	0,2620	<LD	0,2390
	Rh	0,0495	0,0489	0,5055	<LD	0,4566
	Ru	0,0032	0,0063	0,4952	0,0032	0,4889
	Se	0,0363	0,0407	0,5588	0,0045	0,5181
	Ag	0,0168	0,0331	0,4061	0,0162	0,3731
	Pt	0,0185	0,0183	0,2691	<LD	0,2508
3	Li	0,0073	0,0056	0,5458	<LD	0,5402
	Sb	0,0287	0,0231	0,5158	<LD	0,4927
	Ba	<LD	0,1124	1,5900	0,1751	1,4776
	Mo	<LD	<LD	0,4781	0,00005	0,4782
	Cu	0,0051	0,0013	0,4802	<LD	0,4788
	Sn	0,0077	0,0112	0,4490	0,0035	0,4378
	Cr	0,0149	0,0208	0,4873	0,0060	0,4665

* “<LD” são valores inferiores ao limite de deteção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

❖ Exatidão

Para o Cefradur 1g foi realizada a exatidão em 3 níveis de concentração com 3 determinações por cada nível, presentes na Tabela 5.6. Os valores a cor vermelha são os que se apresentam fora da gama de aceitação ($50 < TR(\%) < 150$).

É possível constatar que o limite superior (150%) apresenta um maior número de valores dentro da gama de aceitação ao contrário do limite inferior (50%) e ponto intermédio (100%), como já seria expetável de acontecer dado ao seu teor.

Na Tabela 5.6, para o elemento Os, observa-se que os resultados para todas as medições são superiores a 100% o que se pode dever aos efeitos de matriz.

Tabela 5.6 - Resultados de TR para o Cefradur 1g com 9 determinações, 3 por cada nível (A vermelho estão valores fora da gama 50<TR(%)<150).

Classes	IE	Cefradur 1g								
		Método de digestão: C3								
		50%			100%			150%		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Cd	24	42	86	39	42	21	80	59	80
	Pb	107	120	147	58	49	4	84	74	72
	As	75	84	42	59	58	31	122	113	126
	Hg	-4	49	57	28	41	-5	76	73	75
2A	Co	-24	78	132	41	54	-10	85	83	82
	V	26	35	62	28	30	6	60	66	63
	Ni	10	49	80	28	39	-3	70	68	65
2B	Tl	49	49	-3	45	-16	23	100	97	84
	Au	58	62	34	75	68	59	68	70	69
	Pd	91	83	51	73	74	71	65	50	68
	Ir	72	60	46	71	70	67	67	58	67
	Os	434	380	258	420	394	343	358	342	372
	Rh	86	86	50	72	71	70	63	62	64
	Ru	75	69	37	76	74	72	68	68	67
	Se	-37	99	214	78	85	50	149	143	143
	Ag	53	57	52	48	27	22	50	47	47
	Pt	87	79	42	76	73	70	67	61	70
3	Li	32	45	66	38	37	39	56	61	65
	Sb	78	74	46	77	71	70	65	61	72
	Ba	23	33	57	26	30	26	52	42	35
	Mo	89	82	74	91	92	88	84	67	87
	Cu	29	39	67	31	37	18	56	65	62
	Sn	93	96	55	91	85	84	79	77	88
	Cr	39	32	77	7	39	-1	65	73	73

Foi realizada a exatidão para o Lisomucin e Rinerge em 3 níveis de concentração com 1 determinação por nível.

Através dos resultados presentes na Tabela 5.7 verifica-se que os valores das TR para a maioria dos elementos estão na gama 50<TR(%)<150, ou seja, as quantidades adicionadas são praticamente recuperadas para a maioria das IEs, apenas Au, Os e Ba quebram essa regra para os 2 produtos.

No entanto, como estes resultados advieram apenas de uma determinação, não garantem a veracidade dos resultados.

Tabela 5.7 - Resultados de TR para o Lisomucin e Rinerge com 3 determinações, 1 por cada nível de concentração (A vermelho são valores fora da gama 50<TR(%)<150).

		Lisomucin			Rinerge		
Classes	IE	Método de digestão: F1					
		50%	100%	150%	50%	100%	150%
1	Cd	103	105	101	96	97	97
	Pb	115	77	78	39	89	82
	As	137	130	125	103	108	104
	Hg	155	135	128	106	100	96
2A	Co	107	101	102	96	96	99
	V	105	101	97	86	96	100
	Ni	94	97	97	81	91	95
2B	Tl	112	106	101	96	102	97
	Au	41	29	34	44	30	34
	Pd	83	80	77	82	86	95
	Ir	82	91	99	79	80	86
	Os	44	48	46	51	48	48
	Rh	92	92	95	88	91	95
	Ru	102	105	95	89	98	101
	Se	125	139	135	99	104	97
	Ag	78	64	69	60	75	60
	Pt	52	49	57	54	50	45
3	Li	96	98	92	109	108	108
	Sb	92	92	96	93	99	101
	Ba	685	95	64	31	296	145
	Mo	106	105	108	91	96	99
	Cu	103	101	96	86	96	92
	Sn	94	101	103	60	88	93
	Cr	104	100	94	86	93	92

De acordo com os resultados obtidos das Tabelas 5.6 e 5.7 pode-se concluir que o método é pouco exato para a maioria das IEs, mais especificamente para Cd, Hg, V, Ni, Tl, Au, Os, Ag, Li, Ba, Cu e Cr.

❖ Precisão

Na Tabela 5.8 estão presentes os resultados das 6 medições no ponto intermédio (100%) para o Cefradur 1g. Relativamente aos resultados de TR é possível verificar que os mesmos estão fora da gama de aceitação (50< TR(%) <150) para a maioria das medições e IEs.

Observa-se ainda uma variação significativa entre os valores de TR, refletindo-se no cálculo dos CVr que se apresentam fora do critério de aceitação ($|\text{CVr}| (\%) \leq 10$) para a maioria das IEs.

Estes resultados devem-se ao facto do equipamento ICP-AES, onde se efetuou as análises, estar diariamente a analisar diferentes tipos de amostras com diferentes matrizes, tornando o equipamento pouco preciso.

O tempo de espera após o processo de digestão até a análise em ICP-AES é um fator que influência bastante os resultados, pois a análise deveria ter sido efetuada logo após a digestão da matriz, o que raramente aconteceu.

Caso o equipamento fosse utilizado apenas para amostras farmacêuticas e os tempos de espera para análise não fossem tão elevados como se sucedeu, estes CVr apresentariam valores mais baixos do que os obtidos e os resultados seriam mais precisos.

Tabela 5.8 - Resultados para o nível 100% de 6 medições para o Cefradur 1g (A vermelho são valores fora da gama 50<TR($\%$<math><150</math>).

		Cefradur 1g								
Classes	IE	Método de digestão: C3								
		100%						\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1	2	3	4	5	6			
1	Cd	39	42	21	3	29	-4	22	19	86
	Pb	58	49	4	45	50	20	38	21	55
	As	59	58	31	62	26	61	50	16	33
	Hg	28	41	-5	20	8	28	20	17	83
2A	Co	41	54	-10	-31	30	0	14	33	236
	V	28	30	6	13	26	4	18	12	65
	Ni	28	39	-3	-3	12	2	13	18	139
2B	Tl	45	-16	23	-14	-13	-10	3	25	990
	Au	75	68	59	66	79	71	70	7	10
	Pd	73	74	71	72	72	72	72	1	2
	Ir	71	70	67	64	66	69	68	3	4
	Os	420	394	343	382	412	433	397	32	8
	Rh	72	71	70	69	70	70	70	1	2
	Ru	76	74	72	68	57	70	70	7	10
	Se	78	85	50	35	60	-2	51	32	62
	Ag	48	27	22	53	52	55	43	14	33
	Pt	76	73	70	68	77	80	74	5	6
3	Li	38	37	39	38	34	33	37	3	7
	Sb	77	71	70	68	73	77	73	4	5
	Ba	26	30	26	16	21	23	24	5	21
	Mo	91	92	88	86	91	87	89	3	3
	Cu	31	37	18	3	20	19	21	12	55
	Sn	91	85	84	85	92	90	88	4	4
	Cr	7	39	-1	0	33	24	17	17	103

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Para o Lisomucin e Rinerge efetuaram-se apenas 2 medições para o ponto intermédio (100%). Os resultados estão presentes na Tabela 5.9 onde é possível observar que existe variação entre os valores, no entanto são apenas 2 resultados e para completar o procedimento do parâmetro da precisão ficam a faltar 4 medições neste ponto intermédio.

Tabela 5.9 - Resultados para o nível 100% de 2 medições para o Lisomucin e Rinerge (A vermelho são valores fora da gama 50<TR(%)<150).

		Lisomucin					Rinerge				
Método de digestão		F1									
Classes	IE	100%		\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)	100%		\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1	2				1	2			
1	Cd	124	105	115	13	11	117	97	107	14	13
	Pb	119	77	98	30	30	116	89	103	20	19
	As	135	130	133	4	3	107	108	107	1	1
	Hg	132	135	134	2	2	81	100	90	13	14
2A	Co	116	101	109	11	10	114	96	105	13	12
	V	117	101	109	11	10	114	96	105	13	12
	Ni	107	97	102	7	7	91	91	91	0	0
2B	Tl	114	106	110	6	5	105	102	104	2	2
	Au	24	29	26	4	14	1	30	16	21	133
	Pd	63	80	71	12	17	52	86	69	25	36
	Ir	78	91	85	10	11	76	80	78	3	4
	Os	5	48	26	30	116	0	48	24	34	144
	Rh	90	92	91	1	1	90	91	91	1	1
	Ru	95	105	100	8	8	92	98	95	4	4
	Se	168	139	153	20	13	111	104	107	5	5
	Ag	17	64	41	33	81	4	75	39	50	128
Pt	28	49	38	15	39	4	50	27	33	123	
3	Li	102	98	100	3	3	113	108	110	3	3
	Sb	87	92	89	4	4	88	99	93	7	8
	Ba	332	95	213	167	79	179	296	237	82	35
	Mo	101	105	103	3	3	87	96	91	6	7
	Cu	108	101	105	5	5	116	96	106	14	14
	Sn	51	101	76	35	46	38	88	63	35	56
	Cr	115	100	108	11	10	113	93	103	14	14

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

A partir dos resultados obtidos para este parâmetro conclui-se que o método é pouco preciso para os níveis em que as IEs se apresentam nas amostras, particularmente Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Se, Ag, Ba, Cu e Cr, pois os CVr são superiores a 10%. Pelo que é aconselhável a determinação destas IEs num equipamento ICP-MS por ser um método mais sensível.

Com vista à obtenção de resultados precisos devem ser identificadas as potenciais interferências e deste modo diminuir os valores de CVr dos ensaios.

❖ Linearidade, Limites de Detecção e Limites de Quantificação

Para estabelecer a linearidade foram utilizados, para além dos cinco níveis de concentração referidos no Capítulo 4.6.6, o branco (0 mg/L). Deste modo, os teores de IEs estão incluídos na curva de calibração pois estes são inferiores a 0,1 mg/L.

Ao longo do trabalho na FCT-UNL, o equipamento ICP-AES foi calibrado 5x para analisar as amostras preparadas, tendo sido efetuadas cinco retas de calibração para cada uma das 24 IEs, cujos resultados estão presentes no Anexo 3.

É possível verificar que as retas de calibração presentes no Anexo 3 apresentam uma dispersão entre si, o que se deve ao facto das calibrações serem efetuadas em dias diferentes, interferindo vários fatores na estabilidade do equipamento ICP-AES e afetando assim a linearidade na validação do método analítico.

A Tabela 5.10 apresenta as médias dos parâmetros R, R^2 , LD e LQ, das cinco retas de calibração para cada IE. Pode-se verificar que o coeficiente de correlação é superior a 0,99 para todas as IEs e o coeficiente de determinação é superior a 0,995 para todas exceto para o Pb, Hg, Ni, Ir, Os, Ru e Ba.

Os LDs e LQs são estimados face aos dados das retas, utilizando as Equações 3.4 e 3.5 respetivamente e para serem utilizados deverão ser testados. De qualquer forma, os LQs obtidos são inferiores aos limites toxicológicos da diretriz ICH Q3D.

Tabela 5.10 - Resultados das 24 IEs de R, R^2 , LD e LQ.

Classes	IE	R	R^2	LD (ppm)	LQ (ppm)
1	Cd	0,999	0,999	0,001*	0,002
	Pb	0,996	0,992	0,05	0,17
	As	0,999	0,999	0,016*	0,048
	Hg	0,997	0,994	0,004*	0,012
2A	Co	0,999	0,999	0,002*	0,005
	V	1,000	0,999	0,003*	0,008
	Ni	0,996	0,992	0,003*	0,010
2B	Tl	0,999	0,998	0,012*	0,035
	Au	0,998	0,997	0,006*	0,018
	Pd	0,998	0,997	0,01	0,04
	Ir	0,996	0,992	0,004*	0,011
	Os	0,995	0,990	0,007*	0,022
	Rh	0,998	0,996	0,03	0,08
	Ru	0,996	0,993	0,006*	0,018
	Se	0,999	0,998	0,01*	0,04
	Ag	0,999	0,999	0,02	0,05
	Pt	0,998	0,996	0,05*	0,17
3	Li	1,000	1,000	0,007*	0,022
	Sb	0,999	0,998	0,013*	0,039
	Ba	0,988	0,975	0,002	0,005
	Mo	1,000	0,999	0,005*	0,016
	Cu	1,000	1,000	0,01	0,04
	Sn	1,000	0,999	0,011	0,033
	Cr	0,999	0,999	0,006*	0,018

*Limites na mesma ordem de grandeza que os LDs da bibliografia [61]

❖ Estabilidade

Na Tabela 5.11 estão os resultados das CIEs para o Lisomucin e Rinerge em 4 dias diferentes. Analisando a tabela é possível observar que os resultados “<LD”, que na realidade são valores negativos e podem resultar de interferências, no quarto dia estão presentes para um maior número de elementos nas amostras.

É possível observar que os valores da % variação das concentrações das amostras não cumprem o critério de aceitação ($|\text{Variação}| (\%) \leq 30\%$), ou seja, com o passar dos dias os resultados vão-se alterando significativamente.

Tabela 5.11 - Resultados de estabilidade para o Lisomucin e Rinerge.

		Lisomucin					Rinerge				
Classes	IE	Método de digestão: F1									
		1	2	3	4	% Variação	1	2	3	4	% Variação
		CIE (ppm)					CIE (ppm)				
1	Cd	<LD	<LD	<LD	<LD	-502	<LD	<LD	<LD	<LD	-1078
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	-211	0,0129	<LD	<LD	<LD	986
	As	0,0591	0,0082	<LD	<LD	198	0,0089	<LD	<LD	<LD	859
	Hg	0,0445	0,0226	0,0038	<LD	116	0,0014	<LD	<LD	<LD	1658
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	-256	<LD	<LD	<LD	<LD	-25393
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	-774	0,0009	<LD	<LD	<LD	603
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	-987	<LD	<LD	<LD	<LD	-445
2B	Tl	0,0284	<LD	<LD	<LD	388	0,0069	<LD	<LD	<LD	1363
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	-60	<LD	<LD	<LD	<LD	-108
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	-38	<LD	<LD	<LD	<LD	-271
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	-791	<LD	<LD	<LD	<LD	-293
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	-489	<LD	<LD	<LD	<LD	-526
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	-3	<LD	<LD	<LD	<LD	-6746
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	-243	0,0032	<LD	<LD	<LD	552
	Se	0,1484	0,1084	0,0818	0,0566	62	0,0045	<LD	<LD	<LD	1322
	Ag	<LD	<LD	0,0009	0,0020	-142	0,0162	<LD	0,0025	0,0036	78
Pt	0,0410	0,0216	0,0107	<LD	133	<LD	0,0015	0,0119	<LD	-7969	
3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	-92	<LD	<LD	<LD	<LD	-22
	Sb	0,0044	<LD	<LD	<LD	892	<LD	<LD	<LD	<LD	-399
	Ba	<LD	<LD	<LD	<LD	-120	0,1751	0,1774	0,1685	0,1741	1
	Mo	0,0007	<LD	<LD	<LD	792	0,0000	<LD	<LD	<LD	6498
	Cu	<LD	<LD	<LD	<LD	-94	<LD	<LD	<LD	<LD	-76
	Sn	0,0538	0,0265	0,0093	<LD	133	0,0035	<LD	<LD	<LD	1199
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	-199	0,0060	0,0031	0,0050	0,0015	75

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Pode-se assim concluir que a estabilidade influencia os resultados, pelo que as análises em ICP-AES devem ser efetuadas logo após a digestão, evitando muito tempo de espera.

Relativamente ao Cefradur 1g, os resultados não estão presentes devido à incapacidade de resposta do LAQV/REQUIMTE pelo ICP-AES.

5.3. Resultados dos Ensaios das Amostras Seleccionadas

Das 21 amostras previamente seleccionadas nos Laboratórios Atral, SA, foram realizados ensaios de 3 lotes em duplicado para as 12 amostras presentes nas Tabelas 5.12 a 5.23, enquanto que para as restantes 9 amostras se efectuou a análise apenas a 1 lote cujos resultados se encontram na Tabela 5.24.

Nas Tabelas 5.12 a 5.23 estão presentes as CIEs calculadas através da Equação 5.1 e os CVr calculados pela Equação 3.3. De forma a assegurar a credibilidade dos resultados para as amostras testadas, os valores de CVr, devem cumprir o critério de aceitação estabelecido para todas as IEs.

Observando os resultados, é possível verificar que para a maioria das 12 amostras os CVr apresentam-se fora do limite de aceitação com valores negativos para grande parte das 24 IEs. O que se justifica pela presença de interferências no ICP-AES e pelos tempos elevados de espera para análise.

Relativamente à Tabela 5.24, o resultado mais relevante das 24 IEs é o valor de concentração de Pb para o Estearato de Magnésio. O Pb apresenta o valor mais elevado (superior a 1ppm) e por esse motivo devem ser realizados os duplicados a 3 lotes de modo a confirmar a veracidade do valor.

Apesar das fragilidades do método, e uma vez que os resultados presentes nas referidas tabelas são superiores aos LQs estimados (presentes na Tabela 5.10) para grande parte das IEs, estes devem ser considerados durante a avaliação de risco.

Tabela 5.12 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes de Cefradur 1g.

		Cefradur 1g												
Classes	IE	Método de digestão: C3												
		Lote: E007			Lote: E008			Lote: E009			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)	
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)				
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)						
1	Cd	0,0273	0,0263	0,0268	0,0221	0,0217	0,0219	0,0207	0,0255	0,0231	0,0239	0,0028	12	
	Pb	0,0095	<LD	0,0025	0,0056	<LD	0,0009	0,0150	0,0179	0,0164	0,0066	0,0094	142	
	As	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0106	<LD	0,0012	<LD	0,0147	-126	
	Hg	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0013	<LD	0,0165	0,0027	0,0096	0,0025	0,0071	284	
2A	Co	0,2041	0,1998	0,2020	0,1610	0,1731	0,1670	0,1500	0,1847	0,1673	0,1788	0,0214	12	
	V	0,0844	0,0764	0,0804	0,0661	0,0720	0,0691	0,0548	0,0748	0,0648	0,0714	0,0101	14	
	Ni	<LD	<LD	<LD	0,0007	<LD	<LD	0,0015	0,0007	0,0011	<LD	0,0043	-155	
2B	Tl	0,0471	0,0414	0,0442	0,0619	0,0480	0,0550	0,0599	0,0651	0,0625	0,0539	0,0096	18	
	Au	0,0026	0,0030	0,0028	0,0042	0,0087	0,0064	0,0049	0,0048	0,0048	0,0047	0,0022	46	
	Pd	0,0133	0,0116	0,0124	0,0125	0,0155	0,0140	0,0143	0,0175	0,0159	0,0141	0,0022	15	
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0021	<LD	<LD	<LD	0,0047	-96	
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0007	<LD	<LD	0,0036	-83	
	Rh	<LD	0,0013	<LD	0,0004	0,0011	0,0007	0,0090	0,0055	0,0073	0,0023	0,0044	192	
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0024	0,0004	0,0014	<LD	0,0028	-238	
	Se	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0148	0,0040	0,0094	<LD	0,0250	-137	
	Ag	0,0026	<LD	0,0007	0,0011	<LD	<LD	<LD	0,0055	0,0008	<LD	0,0043	-1180	
	Pt	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0112	<LD	0,0027	<LD	0,0144	-119	
	3	Li	0,0015	0,0011	0,0013	<LD	0,0012	0,0002	0,0001	0,0011	0,0006	0,0007	0,0009	130
		Sb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0028	<LD	<LD	<LD	0,0173	-63
Ba		0,0016	0,0018	0,0017	0,0011	0,0012	0,0011	0,0009	0,0012	0,0011	0,0013	0,0003	25	
Mo		<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0053	0,0019	0,0036	<LD	0,0041	-356	
Cu		0,0127	0,0107	0,0117	0,0021	0,0119	0,0070	0,0138	0,0070	0,0104	0,0097	0,0044	45	
Sn		<LD	<LD	<LD	0,0015	<LD	<LD	0,0166	0,0019	0,0093	<LD	0,0111	-532	
Cr		0,0011	0,0015	0,0013	0,0011	0,0032	0,0021	0,0014	0,0037	0,0026	0,0020	0,0012	58	

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.13 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Ecamaís 10 mg+12,5mg.

		Ecamaís 10 mg + 12,5 mg												
Classes	IE	Método de digestão: H1												
		Lote: E001			Lote: E002			Lote: E003			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)	
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)				
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)						
1	Cd	0,0119	0,0124	0,0122	0,0160	0,0162	0,0161	0,0120	0,0114	0,0117	0,0133	0,0022	16	
	Pb	0,3091	0,3264	0,3177	0,4281	0,3497	0,3889	0,3965	0,3025	0,3495	0,3520	0,0505	14	
	As	0,1570	0,1701	0,1636	0,2150	0,2071	0,2110	0,1283	0,1518	0,1401	0,1715	0,0335	20	
	Hg	0,0146	0,0142	0,0144	0,0237	0,0234	0,0235	0,0143	0,0126	0,0134	0,0171	0,0050	29	
2A	Co	0,0105	0,0114	0,0110	0,0169	0,0167	0,0168	0,0132	0,0125	0,0129	0,0135	0,0027	20	
	V	0,0378	0,0416	0,0397	0,0453	0,0356	0,0405	0,0312	0,0307	0,0309	0,0370	0,0058	16	
	Ni	0,0215	0,0240	0,0228	0,0323	0,0323	0,0323	0,0221	0,0207	0,0214	0,0255	0,0054	21	
2B	Tl	0,1172	0,1136	0,1154	0,1519	0,1533	0,1526	0,0917	0,0894	0,0906	0,1195	0,0279	23	
	Au	0,0255	0,0278	0,0266	0,0321	0,0260	0,0291	0,0310	0,0318	0,0314	0,0290	0,0030	10	
	Pd	0,0402	0,0403	0,0403	0,0620	0,0624	0,0622	0,0749	0,0746	0,0747	0,0591	0,0156	26	
	Ir	0,0217	0,0218	0,0218	0,0325	0,0190	0,0258	0,0255	0,0250	0,0253	0,0243	0,0047	19	
	Os	0,0366	0,0865	0,0616	0,0442	0,0745	0,0594	0,0759	0,0737	0,0748	0,0652	0,0200	31	
	Rh	0,0553	0,0577	0,0565	0,0942	0,0892	0,0917	0,1043	0,1154	0,1099	0,0860	0,0246	29	
	Ru	0,0278	0,0281	0,0280	0,0381	0,0258	0,0320	0,0331	0,0353	0,0342	0,0314	0,0049	15	
	Se	0,0740	0,0798	0,0769	0,1105	0,1108	0,1107	0,0695	0,0799	0,0747	0,0874	0,0184	21	
	Ag	0,0126	0,0132	0,0129	0,0146	0,0083	0,0115	0,0206	0,0202	0,0204	0,0149	0,0048	32	
	Pt	0,2425	0,2470	0,2447	0,3018	0,1990	0,2504	0,2043	0,2043	0,2043	0,2331	0,0395	17	
	3	Li	<LD	<LD	<LD	0,0015	0,0052	0,0034	0,0078	0,0080	0,0079	0,0032	0,0044	136
		Sb	0,0518	0,0572	0,0545	0,0791	0,0473	0,0632	0,0579	0,0508	0,0543	0,0573	0,0114	20
Ba		0,0159	0,0164	0,0162	0,0188	0,0127	0,0158	0,0103	0,0100	0,0102	0,0140	0,0036	26	
Mo		0,0411	0,0431	0,0421	0,0516	0,0321	0,0418	0,0305	0,0322	0,0314	0,0384	0,0083	22	
Cu		0,0176	0,0235	0,0205	0,0315	0,0176	0,0246	0,0319	0,0280	0,0299	0,0250	0,0065	26	
Sn		0,0385	0,0331	0,0358	0,0542	0,0303	0,0423	0,0307	0,0310	0,0309	0,0363	0,0093	26	
Cr		0,1620	0,1744	0,1682	0,2172	0,1358	0,1765	0,1264	0,1256	0,1260	0,1569	0,0356	23	

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.14 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Açúcar.

		Açúcar											
Classes	IE	Método de digestão: D2											
		Lote: 0241 F			Lote: 0629 F			Lote: 0240 F			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	0,0004	0,0000	0,0002	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0006	-152
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0236	-21
	As	0,3114	0,3043	0,3079	0,2989	0,3417	0,3203	0,2960	0,2863	0,2911	0,3064	0,0192	6
	Hg	0,1542	0,1576	0,1559	0,1583	0,1611	0,1597	0,1548	0,1508	0,1528	0,1561	0,0036	2
2A	Co	0,0043	0,0043	0,0043	0,0026	0,0044	0,0035	0,0031	0,0025	0,0028	0,0035	0,0009	26
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0005	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0006	-115
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0023	-22
2B	Tl	0,0967	0,1036	0,1001	0,1056	0,1174	0,1115	0,1000	0,0992	0,0996	0,1037	0,0074	7
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0030	-52
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0065	-33
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0072	-37
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0015	-12
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0066	-18
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0021	-19
	Se	0,7540	0,8695	0,8117	0,8709	0,8331	0,8520	0,8357	0,8442	0,8400	0,8346	0,0427	5
	Ag	0,0028	0,0041	0,0034	0,0018	<LD	<LD	0,0005	<LD	<LD	<LD	0,0057	-791
	Pt	0,1880	0,2008	0,1944	0,2235	0,2270	0,2253	0,2092	0,2122	0,2107	0,2101	0,0145	7
3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0010	-29
	Sb	0,0645	0,0832	0,0738	0,0950	0,0925	0,0937	0,0872	0,0890	0,0881	0,0852	0,0110	13
	Ba	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0006	-46
	Mo	0,0094	0,0443	0,0269	0,0433	0,0454	0,0444	0,0437	0,0427	0,0432	0,0381	0,0141	37
	Cu	0,0040	<LD	0,0011	<LD	0,0043	0,0008	<LD	0,0016	<LD	0,0004	0,0034	914
	Sn	0,3283	0,3719	0,3501	0,3609	0,3514	0,3562	0,3663	0,3478	0,3571	0,3544	0,0156	4
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0018	-22

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.15 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes da Lactose Anidra.

		Lactose Anidra											
Classes	IE	Método de digestão: D1											
		Lote: 1206E			Lote: 0845E			Lote: 0295F			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	0,0002	0,0002	0,0002	<LD	0,0006	0,0002	<LD	<LD	<LD	0,0001	0,0003	534
	Pb	0,0127	<LD	<LD	<LD	0,0284	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0245	-322
	As	0,0345	0,0386	0,0366	0,0319	0,0369	0,0344	0,0343	0,0346	0,0345	0,0351	0,0023	7
	Hg	0,0190	0,0154	0,0172	0,0149	0,0181	0,0165	0,0158	0,0141	0,0149	0,0162	0,0019	12
2A	Co	0,0005	<LD	0,0002	0,0001	0,0010	0,0005	0,0005	<LD	0,0002	0,0003	0,0004	158
	V	0,0023	0,0008	0,0015	0,0023	0,0021	0,0022	0,0010	0,0009	0,0010	0,0016	0,0007	45
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0012	-39
2B	Tl	0,0300	0,0281	0,0290	0,0216	0,0240	0,0228	0,0206	0,0181	0,0193	0,0237	0,0046	19
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	<LD	<LD	0,0014	-151
	Pd	<LD	0,0021	0,0001	0,0046	<LD	0,0012	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0033	-744
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0090	-120
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0008	-9
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0051	-53
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0011	-26
	Se	0,0760	0,0831	0,0796	0,0677	0,0846	0,0762	0,0747	0,0638	0,0692	0,0750	0,0082	11
	Ag	0,0013	0,0037	0,0025	0,0014	0,0031	0,0023	<LD	<LD	<LD	0,0007	0,0031	466
	Pt	0,0354	0,0439	0,0396	0,0416	0,0373	0,0395	0,0401	0,0418	0,0410	0,0400	0,0032	8
3	Li	0,0011	0,0004	0,0008	0,0015	0,0009	0,0012	0,0019	0,0021	0,0020	0,0013	0,0006	48
	Sb	0,0134	0,0106	0,0120	0,0060	0,0100	0,0080	0,0125	0,0092	0,0108	0,0103	0,0026	25
	Ba	0,0010	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009	0,0009	0,0007	0,0005	0,0006	0,0008	0,0002	24
	Mo	0,0017	0,0010	0,0013	0,0009	0,0013	0,0011	0,0010	0,0007	0,0008	0,0011	0,0003	32
	Cu	0,0009	0,0021	0,0015	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0040	-167
	Sn	0,0437	0,0410	0,0423	0,0348	0,0369	0,0359	0,0337	0,0303	0,0320	0,0367	0,0049	13
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0180	-12

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.16 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Lentocilin S1200.

		Lentocilin S1200												
Classes	IE	Método de digestão: C2												
		Lote: F007			Lote: F008			Lote: F009			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)	
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)				
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)						
1	Cd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0010	-57	
	Pb	0,0433	0,0107	0,0270	0,0502	0,0265	0,0384	0,0245	0,0174	0,0210	0,0288	0,0151	53	
	As	0,0232	0,0010	0,0121	<LD	<LD	<LD	0,0031	<LD	<LD	<LD	0,0153	-753	
	Hg	0,0093	<LD	0,0023	0,0083	0,0005	0,0044	0,0118	<LD	0,0032	0,0033	0,0075	228	
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0020	-44	
	V	0,0036	0,0018	0,0027	0,0009	0,0012	0,0010	0,0015	<LD	0,0005	0,0014	0,0013	96	
	Ni	<LD	<LD	<LD	0,0002	<LD	<LD	0,0020	<LD	<LD	<LD	0,0020	-166	
2B	Tl	0,0096	0,0214	0,0155	0,0052	<LD	<LD	0,0303	<LD	0,0094	0,0080	0,0160	199	
	Au	0,0091	0,0067	0,0079	0,0007	0,0026	0,0016	0,0073	0,0027	0,0050	0,0048	0,0033	69	
	Pd	0,0387	0,0195	0,0291	0,0246	0,0182	0,0214	0,0304	0,0207	0,0256	0,0254	0,0079	31	
	Ir	<LD	0,0035	<LD	0,0009	<LD	<LD	0,0045	<LD	<LD	<LD	0,0058	-284	
	Os	0,0094	0,0043	0,0068	0,0025	<LD	0,0011	0,0021	<LD	0,0010	0,0030	0,0036	122	
	Rh	0,0531	0,0274	0,0402	0,0408	0,0302	0,0355	0,0448	0,0233	0,0341	0,0366	0,0115	31	
	Ru	0,0116	0,0009	0,0063	0,0054	0,0011	0,0033	0,0054	0,0003	0,0029	0,0041	0,0043	105	
	Se	<LD	<LD	<LD	0,0090	<LD	0,0015	0,0168	<LD	0,0026	<LD	0,0185	-392	
	Ag	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0031	-64	
	Pt	0,0092	0,0060	0,0076	0,0021	<LD	<LD	0,0054	<LD	<LD	<LD	0,0158	-359	
	3	Li	0,0102	0,0043	0,0073	0,0042	0,0037	0,0039	0,0050	0,0034	0,0042	0,0051	0,0026	50
		Sb	<LD	0,0036	0,0001	<LD	<LD	<LD	0,0017	<LD	<LD	<LD	0,0115	-124
Ba		0,0012	0,0008	0,0010	0,0008	0,0006	0,0007	0,0007	0,0006	0,0007	0,0008	0,0002	28	
Mo		0,0011	0,0020	0,0016	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0027	-187	
Cu		0,0447	<LD	0,0222	0,0029	0,0003	0,0016	0,0029	0,0049	0,0039	0,0092	0,0175	189	
Sn		0,0035	<LD	0,0007	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0231	-151	
Cr		<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0009	-58	

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.17 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Alprazolam Pazolam 0,5 mg.

		Alprazolam Pazolam 0,5 mg											
Classes	IE	Método de digestão: B3											
		Lote: E003			Lote: E002			Lote: E004			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	0,0030	0,0030	0,0030	0,0030	0,0034	0,0032	0,0029	0,0028	0,0029	0,0030	0,0002	7
	Pb	0,0922	0,1013	0,0967	0,0895	0,0873	0,0884	0,1310	0,1211	0,1261	0,1037	0,0182	18
	As	0,0124	0,0065	0,0094	0,0115	0,0070	0,0092	0,0057	0,0119	0,0088	0,0092	0,0030	33
	Hg	0,0040	0,0064	0,0052	0,0079	0,0025	0,0052	0,0045	0,0048	0,0046	0,0050	0,0019	38
2A	Co	0,0042	0,0044	0,0043	0,0052	0,0031	0,0041	0,0038	0,0040	0,0039	0,0041	0,0007	17
	V	0,0056	0,0041	0,0049	0,0046	0,0038	0,0042	0,0053	0,0046	0,0049	0,0047	0,0007	15
	Ni	0,0108	0,0112	0,0110	0,0103	0,0121	0,0112	0,0133	0,0099	0,0116	0,0113	0,0013	11
2B	Tl	0,0091	0,0149	0,0120	0,0135	0,0076	0,0105	0,0074	0,0121	0,0098	0,0108	0,0032	29
	Au	0,0014	0,0051	0,0032	0,0059	0,0058	0,0058	0,0079	0,0011	0,0045	0,0045	0,0027	60
	Pd	0,0074	0,0104	0,0089	0,0060	0,0054	0,0057	0,0104	0,0077	0,0091	0,0079	0,0021	27
	Ir	0,0172	0,0166	0,0169	0,0141	0,0176	0,0159	<LD	<LD	<LD	0,0085	0,0122	143
	Os	0,0558	0,0564	0,0561	0,0540	0,0544	0,0542	0,0565	0,0562	0,0564	0,0556	0,0011	2
	Rh	0,0635	0,0638	0,0637	0,0552	0,0578	0,0565	0,0674	0,0614	0,0644	0,0615	0,0044	7
	Ru	0,0059	0,0052	0,0056	0,0027	0,0034	0,0031	0,0049	0,0075	0,0062	0,0049	0,0017	35
	Se	0,0179	0,0259	0,0219	0,0260	0,0159	0,0209	0,0211	0,0230	0,0220	0,0216	0,0042	19
	Ag	0,0104	0,0233	0,0168	0,0046	0,0106	0,0076	0,0152	0,0092	0,0122	0,0122	0,0064	53
	Pt	0,0214	0,0261	0,0238	0,0185	0,0185	0,0185	0,0197	0,0182	0,0189	0,0204	0,0031	15
3	Li	0,0014	0,0041	0,0027	0,0026	0,0045	0,0036	0,0022	0,0023	0,0022	0,0028	0,0012	43
	Sb	0,0318	0,0334	0,0326	0,0336	0,0303	0,0320	0,0335	0,0354	0,0345	0,0330	0,0017	5
	Ba	0,0074	0,0073	0,0074	0,0031	0,0038	0,0034	0,0031	0,0030	0,0030	0,0046	0,0022	47
	Mo	0,0053	0,0044	0,0048	0,0039	0,0042	0,0040	0,0038	0,0038	0,0038	0,0042	0,0006	13
	Cu	0,0080	0,0004	0,0042	0,0075	0,0067	0,0071	0,0001	0,0083	0,0042	0,0052	0,0038	74
	Sn	0,0039	0,0060	0,0049	0,0053	0,0027	0,0040	0,0028	0,0085	0,0057	0,0049	0,0022	46
	Cr	0,0192	0,0170	0,0181	0,0066	0,0080	0,0073	0,0059	0,0033	0,0046	0,0100	0,0065	65

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.18 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Lisomucin.

		Lisomucin											
Classes	IE	Método de digestão: F1											
		Lote: F001			Lote: E005			Lote: E004			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	<LD	0,0001	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0004	-133
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0146	-20
	As	0,0454	0,0586	0,0520	0,0516	0,0486	0,0501	0,0577	0,0527	0,0552	0,0524	0,0051	10
	Hg	0,0226	0,0288	0,0257	0,0286	0,0274	0,0280	0,0273	0,0276	0,0275	0,0271	0,0023	8
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	-51
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0011	-31
	Ni	0,0019	0,0040	0,0030	0,0001	0,0020	0,0011	0,0011	0,0023	0,0017	0,0019	0,0013	70
2B	Tl	0,0122	0,0138	0,0130	0,0193	0,0213	0,0203	0,0172	0,0142	0,0157	0,0163	0,0035	22
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0031	-56
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0017	-9
	Ir	0,0215	0,0204	0,0210	0,0206	<LD	0,0090	<LD	0,0217	0,0093	0,0131	0,0124	95
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0007	0,0003	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0008	-153
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0034	-9
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0010	-28
	Se	0,1003	0,1226	0,1115	0,1173	0,1126	0,1149	0,1128	0,1065	0,1097	0,1120	0,0079	7
	Ag	<LD	<LD	<LD	0,0005	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0081	-88
	Pt	0,0275	0,0326	0,0300	0,0388	0,0350	0,0369	0,0344	0,0374	0,0359	0,0343	0,0040	12
3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	-10
	Sb	0,0072	0,0093	0,0082	0,0095	0,0068	0,0081	0,0078	0,0162	0,0120	0,0094	0,0035	37
	Ba	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0000	0,0003	0,0001	<LD	0,0003	-175
	Mo	0,0005	0,0000	0,0003	0,0004	0,0003	0,0004	<LD	0,0006	0,0002	0,0003	0,0003	126
	Cu	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0014	<LD	<LD	<LD	0,0033	-68
	Sn	0,0474	0,0495	0,0485	0,0592	0,0540	0,0566	0,0567	0,0550	0,0559	0,0537	0,0044	8
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0004	-61

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.19 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Diclodent.

		Diclodent											
Classes	IE	Método de digestão: F1											
		Lote: F003			Lote: E003			Lote: F005			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	-24
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0247	-26
	As	0,0615	0,0589	0,0602	0,0609	0,0595	0,0602	0,0573	0,0657	0,0615	0,0606	0,0029	5
	Hg	0,0359	0,0351	0,0355	0,0375	0,0375	0,0375	0,0400	0,0386	0,0393	0,0374	0,0018	5
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	-31
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0005	-45
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0015	-19
2B	Tl	0,0232	0,0215	0,0224	0,0215	0,0258	0,0237	0,0235	0,0287	0,0261	0,0240	0,0028	12
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0018	-35
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0033	-14
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0019	-31
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0015	-27
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0070	-17
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0001	<LD	<LD	<LD	0,0027	-73
	Se	0,1198	0,1142	0,1170	0,1187	0,1170	0,1178	0,1297	0,1262	0,1280	0,1209	0,0059	5
	Ag	0,0105	0,0030	0,0068	0,0024	<LD	0,0003	0,0104	0,0068	0,0086	0,0052	0,0049	94
	Pt	0,0261	0,0344	0,0303	0,0336	0,0322	0,0329	0,0474	0,0343	0,0408	0,0347	0,0070	20
3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0010	-21
	Sb	<LD	0,0005	0,0002	0,0011	0,0045	0,0028	0,0077	0,0051	0,0064	0,0031	0,0031	100
	Ba	<LD	0,0026	0,0012	0,0086	0,0116	0,0101	0,0003	<LD	<LD	0,0037	0,0051	138
	Mo	<LD	0,0007	0,0002	0,0003	0,0007	0,0005	0,0061	0,0050	0,0056	0,0021	0,0027	129
	Cu	0,0011	<LD	0,0001	0,0042	0,0040	0,0041	0,0059	0,0056	0,0058	0,0033	0,0027	81
	Sn	0,0540	0,0473	0,0506	0,0485	0,0494	0,0489	0,0548	0,0558	0,0553	0,0516	0,0037	7
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0004	-21

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.20 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Rinerge.

		Rinerge												
Classes	IE	Método de digestão: F1												
		Lote: F001			Lote: E001			Lote: E002			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)	
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)				
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)						
1	Cd	0,0008	<LD	0,0003	0,0004	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0020	-142	
	Pb	0,0695	0,0100	0,0398	0,0624	<LD	0,0141	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0765	-494	
	As	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0062	-93	
	Hg	0,0007	<LD	<LD	0,0002	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0049	-110	
2A	Co	0,0025	0,0004	0,0015	0,0008	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0024	-352	
	V	0,0021	0,0003	0,0012	0,0012	<LD	0,0002	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0021	-407	
	Ni	0,0084	0,0041	0,0063	0,0025	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0096	-301	
2B	Tl	0,0029	<LD	0,0009	0,0158	0,0140	0,0149	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0139	-15897	
	Au	<LD	<LD	<LD	0,0013	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0066	-92	
	Pd	0,0040	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0284	-101	
	Ir	0,0206	0,0193	0,0199	0,0160	<LD	0,0078	<LD	<LD	<LD	0,0067	0,0135	202	
	Os	0,0014	0,0001	0,0007	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0125	-102	
	Rh	0,0002	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0401	-79	
	Ru	0,0027	0,0036	0,0032	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0079	-149	
	Se	0,0095	0,0009	0,0052	0,0033	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0187	-152	
	Ag	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0076	-85	
	Pt	0,0047	0,0051	0,0049	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0263	-115	
	3	Li	0,0017	0,0009	0,0013	0,0009	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0035	-186
		Sb	<LD	0,0080	0,0039	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0262	-123
Ba		0,0984	0,0960	0,0972	0,0110	0,0101	0,0105	0,0401	0,0422	0,0412	0,0496	0,0393	79	
Mo		0,0006	0,0001	0,0003	0,0008	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0028	-139	
Cu		0,0057	0,0074	0,0066	0,0116	<LD	0,0036	0,0010	<LD	<LD	0,0030	0,0063	209	
Sn		<LD	0,0001	0,00001	0,0017	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0064	-123	
Cr		0,0081	0,0068	0,0074	0,0071	0,0046	0,0058	0,0019	0,0014	0,0017	0,0050	0,0028	57	

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.21 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes do Betamox 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml.

		Betamox 500 mg/10 ml + 50 mg/10 ml											
Classes	IE	Método de digestão: G1											
		Lote: E003			Lote: E004			Lote: E002			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0002	-9
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0082	-11
	As	0,0565	0,0600	0,0583	0,0605	0,0542	0,0574	0,0577	0,0582	0,0580	0,0579	0,0023	4
	Hg	0,0364	0,0324	0,0344	0,0321	0,0342	0,0332	0,0345	0,0321	0,0333	0,0336	0,0017	5
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0007	-50
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0006	-16
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0013	-11
2B	Tl	0,0200	0,0203	0,0201	0,0207	0,0203	0,0205	0,0194	0,0193	0,0193	0,0200	0,0006	3
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0033	-28
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0050	-19
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0151	0,0056	0,0162	<LD	0,0057	0,0019	0,0107	559
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0015	-15
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0057	-14
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0014	-19
	Se	0,1937	0,1904	0,1920	0,2028	0,1972	0,200	0,1949	0,1848	0,1899	0,1940	0,0061	3
	Ag	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	<LD	<LD	<LD	0,0051	-92
	Pt	0,0799	0,0825	0,0812	0,0762	0,0823	0,0792	0,0802	0,0793	0,0798	0,0801	0,0023	3
3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0003	-10
	Sb	0,0153	0,0117	0,0135	0,0107	0,0123	0,0115	0,0131	0,0077	0,0104	0,0118	0,0025	21
	Ba	0,0079	0,0086	0,0083	0,0066	0,0065	0,0066	0,0092	0,0099	0,0095	0,0081	0,0014	17
	Mo	0,0011	0,0012	0,0012	0,0012	0,0019	0,0016	0,0006	0,0016	0,0011	0,0013	0,0004	35
	Cu	0,0037	<LD	<LD	0,0051	<LD	0,0012	0,0002	0,0063	0,0033	0,0014	0,0043	317
	Sn	0,0765	0,0764	0,0764	0,0725	0,0771	0,0748	0,0742	0,0758	0,0750	0,0754	0,0017	2
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0006	-52

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.22 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes da Penicilina sódica 1 M.U.I.

		Penicilina Sódica 1 M.U.I											
		Método de digestão: G1											
Classes	IE	Lote: E005			Lote: E006			Lote: E004			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0007	-29
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0208	-12
	As	0,0730	0,0789	0,0759	0,0669	0,0708	0,0689	0,0700	0,0724	0,0712	0,0720	0,0040	6
	Hg	0,0436	0,0436	0,0436	0,0470	0,0437	0,0454	0,0410	0,0428	0,0419	0,0436	0,0020	4
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0009	-44
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0008	-13
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0028	-24
2B	Tl	0,0242	0,0245	0,0244	0,0185	0,0236	0,0211	0,0221	0,0187	0,0204	0,0219	0,0027	12
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0021	-13
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0092	-19
	Ir	0,0112	0,0063	0,0088	0,0080	<LD	0,0004	0,0036	<LD	<LD	0,0017	0,0091	543
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0024	-17
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0091	-13
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0025	-17
	Se	0,2673	0,2573	0,2623	0,2664	0,2711	0,2687	0,2518	0,2603	0,2561	0,2624	0,0072	3
	Ag	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0029	-21
	Pt	0,0968	0,0794	0,0881	0,0858	0,0942	0,0900	0,0794	0,0841	0,0818	0,0866	0,0074	9
	3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0013
Sb		0,0009	0,0153	0,0081	0,0205	0,0044	0,0124	0,0077	0,0153	0,0115	0,0107	0,0075	70
Ba		0,0043	0,0041	0,0042	0,0043	0,0041	0,0042	0,0056	0,0037	0,0046	0,0044	0,0007	15
Mo		0,0015	0,0003	0,0009	0,0010	0,0009	0,0010	0,0002	<LD	0,00005	0,0006	0,0006	97
Cu		<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0022	-28
Sn		0,0948	0,0953	0,0950	0,0930	0,0942	0,0936	0,0902	0,0871	0,0886	0,0924	0,0032	3
Cr		<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0006	-14

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.23 - Resultados de ICP-AES dos duplicados de 3 lotes da Penicilina G Potássica 1000000F.

		Penicilina Potássica 1000000F.											
Classes	IE	Método de digestão: G1											
		Lote: 0799B			Lote: 1200 E			Lote: 1201 E			\bar{X} global (ppm)	σ	CVr (%)
		1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)	1x	2x	\bar{X} (ppm)			
		CIE (ppm)			CIE (ppm)			CIE (ppm)					
1	Cd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0017	-49
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0691	-53
	As	0,0769	0,0700	0,0735	0,0791	0,0715	0,0753	0,0639	0,0607	0,0623	0,0704	0,0072	10
	Hg	0,0425	0,0416	0,0420	0,0439	0,0324	0,0382	0,0281	0,0274	0,0278	0,0360	0,0076	21
2A	Co	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0013	-48
	V	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0009	-14
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0095	-41
2B	Tl	0,0299	0,0326	0,0313	0,0302	0,0218	0,0260	0,0138	0,0133	0,0136	0,0236	0,0086	36
	Au	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0059	-44
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0183	-38
	Ir	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0123	-52
	Os	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0131	-66
	Rh	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0331	-41
	Ru	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0077	-48
	Se	0,2729	0,2560	0,2645	0,2710	0,2366	0,2538	0,2347	0,2458	0,2403	0,2528	0,0166	7
	Ag	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0010	-11
	Pt	0,0849	0,0792	0,0821	0,0791	0,0243	0,0517	0,0296	0,0158	0,0227	0,0522	0,0320	61
3	Li	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0027	-29
	Sb	0,0260	0,0251	0,0255	0,0144	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0290	-707
	Ba	0,0337	0,0343	0,0340	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0104	0,0183	177
	Mo	0,0016	0,0028	0,0022	0,0020	<LD	0,0001	<LD	0,0073	0,0024	0,0016	0,0035	223
	Cu	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0052	-57
	Sn	0,0974	0,0928	0,0951	0,0990	0,0830	0,0910	0,0906	0,0784	0,0845	0,0902	0,0081	9
	Cr	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0009	-24

* "<LD" são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 5.24 - Resultados de ICP-AES das amostras em que se fez a análise só de 1 lote.

		Acetofalato de Celulose	Cefixima Triidrato	Extrato de Ginkgo Biloba	Ceftriaxona Sódica	Limeciclina	Lentocilin 6.3.3.	Estearato de Magnésio	Cloridrato di-hidrato de Minociclina	Cloridrato de Flunarizina
Método de digestão		H1	B1	B1	H1	B3	C3	B3	B3	C3
Classes	IE	CIE (ppm)								
1	Cd	0,0001	0,0013	<LD	<LD	0,0012	0,0001	0,00002	0,00005	<LD
	Pb	<LD	<LD	0,0382	<LD	0,1638	<LD	1,6274	0,0231	<LD
	As	0,0043	0,0002	0,0335	0,0039	0,0384	<LD	0,0725	0,0041	<LD
	Hg	0,0049	0,0001	<LD	<LD	0,0198	<LD	0,0364	0,0020	<LD
2A	Co	0,0009	<LD	0,0035	0,0004	0,0085	<LD	0,0092	0,0004	<LD
	V	0,0016	<LD	0,0037	0,0003	0,0113	0,00005	0,0369	0,0009	<LD
	Ni	0,0011	0,0082	<LD	0,0023	<LD	<LD	<LD	0,0064	<LD
2B	Tl	<LD	<LD	<LD	0,0054	0,0289	<LD	0,0400	0,0023	<LD
	Au	0,0042	0,0137	0,0064	<LD	<LD	<LD	0,0369	0,0015	<LD
	Pd	0,0196	<LD	0,0080	<LD	<LD	<LD	0,0211	0,0080	<LD
	Ir	<LD	<LD	0,0082	0,0595	<LD	0,0027	<LD	0,0001	<LD
	Os	0,0016	<LD	0,0044	<LD	0,0030	<LD	<LD	0,0023	<LD
	Rh	0,0258	<LD	0,0411	<LD	0,0314	<LD	0,0492	0,0028	<LD
	Ru	0,0055	<LD	0,0045	<LD	<LD	<LD	0,0340	0,0019	<LD
	Se	0,0155	0,0118	0,0125	0,0054	0,0570	<LD	0,1083	0,0081	<LD
	Ag	0,0022	<LD	<LD	0,0128	<LD	<LD	0,1338	0,0113	<LD
	Pt	0,0101	<LD	0,0166	<LD	<LD	<LD	0,0900	0,0097	<LD
3	Li	0,0004	<LD	0,0048	0,0033	0,0110	<LD	0,0028	0,0005	<LD
	Sb	0,0145	0,0074	0,0108	<LD	0,0039	<LD	0,0280	0,0079	<LD
	Ba	0,0162	0,0127	0,0224	0,0664	0,0771	0,0019	<LD	0,0001	0,1015
	Mo	0,0018	0,0009	0,0119	<LD	<LD	<LD	0,0084	0,0016	<LD
	Cu	0,0174	<LD	0,0145	<LD	0,0048	<LD	0,1143	0,0025	0,0099
	Sn	0,0069	0,0011	0,0012	<LD	0,0711	0,0039	0,0315	0,0032	0,0026
	Cr	0,0031	0,0004	0,0040	0,0165	0,0125	<LD	0,0042	0,0179	<LD

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

5.4. Resultados dos Equipamentos de Fabrico

❖ Resultados dos Ensaio de Extração às placas de teflon e inox 316L

Para verificar a cedência dos materiais que estão em contacto direto com o produto realizaram-se ensaios de extração às placas de teflon e inox 316L, por serem materiais que estão presentes na grande maioria dos equipamentos de fabrico.

Na Tabela 5.25 estão os resultados destes ensaios em que é possível constatar que o Cu é o elemento presente em maior quantidade nas soluções extrativas tanto das placas de teflon como das placas de inox 316L. Como referido no Capítulo 2.3.3, esta IE está presente na composição do aço inox 316L podendo por esse motivo ceder essa IE, ainda que a um nível residual.

No entanto, todos os resultados obtidos das 2 placas são inferiores aos LQs estimados do método.

Tabela 5.25 - Resultados dos ensaios de extração às placas de teflon e inox 316L.

Classes	IE	Placa de Teflon	Placa de Inox 316L
		CIE (ppm)	
1	Cd	0,0001	<LD
	Pb	<LD	<LD
	As	<LD	<LD
	Hg	0,0010	0,0001
2A	Co	<LD	<LD
	V	<LD	<LD
	Ni	0,0022	0,0025
2B	Tl	<LD	0,0035
	Au	<LD	<LD
	Pd	0,0020	<LD
	Ir	0,0013	<LD
	Os	<LD	<LD
	Rh	0,0006	0,0020
	Ru	0,0008	0,0010
	Se	<LD	<LD
	Ag	<LD	<LD
	Pt	<LD	<LD
3	Li	0,0004	<LD
	Sb	<LD	<LD
	Ba	0,0005	0,0001
	Mo	<LD	<LD
	Cu	0,0030	0,0089
	Sn	0,0018	0,0035
	Cr	<LD	<LD

* “<LD” são valores inferiores ao limite de deteção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

❖ Resultados da Cedência do Reator

Na Tabela 5.26 estão presentes os resultados do procedimento efetuado ao reator 2000L (305 PH10) para verificar a cedência do aço inox 316 L em condições extremas (T_{máx}=80°C; pH=3; tagitação máx=5h/dia; t_{residência}=27 dias). Por esse motivo, os valores das análises das amostras retiradas deste reator fazem dele um “pior caso”, comparativamente aos resultados do ensaio de extração à placa de aço inox 316 L presente na Tabela 5.25.

Foram retiradas 3 amostras da água que sofreu o procedimento descrito no Capítulo 4.7, denominadas A, B e C.

Após observar os resultados obtidos desta análise pode-se verificar que o Pb e o Cr são os elementos que requerem maior preocupação para os equipamentos de fabrico que tem aço inox 316L na sua composição. O aço inox 316L contém aproximadamente 16 a 18% m/m de Cr, o que pode justificar o resultado desta IE.

No entanto, todos os resultados obtidos são inferiores aos LQs estimados do método.

Tabela 5.26 - Resultados do procedimento ao reator 2000L 305 PH10.

Classes	IE	Amostra A	Amostra B	Amostra C	\bar{X} (ppm)
		CIE (ppm)			
1	Cd	<LD	0,0001	0,0002	<LD
	Pb	<LD	0,0355	0,0169	0,0138
	As	<LD	<LD	0,0004	<LD
	Hg	0,0001	<LD	0,0003	<LD
2A	Co	0,0002	<LD	0,0003	0,0001
	V	0,0011	0,0017	0,0012	0,0013
	Ni	<LD	<LD	<LD	<LD
2B	Tl	<LD	<LD	0,0006	<LD
	Au	0,0025	0,0035	0,0041	0,0034
	Pd	<LD	<LD	<LD	<LD
	Ir	<LD	<LD	0,0020	<LD
	Os	0,0019	<LD	0,0010	0,0008
	Rh	0,0034	0,0018	<LD	0,0015
	Ru	0,0008	0,0023	0,0034	0,0022
	Se	<LD	<LD	<LD	<LD
	Ag	0,0022	<LD	<LD	<LD
	Pt	<LD	<LD	<LD	<LD
3	Li	0,0009	0,0022	0,0018	0,0016
	Sb	<LD	<LD	<LD	<LD
	Ba	<LD	<LD	<LD	<LD
	Mo	<LD	<LD	0,0004	<LD
	Cu	<LD	0,0055	0,0006	0,0013
	Sn	<LD	<LD	0,0021	<LD
	Cr	0,0079	0,0094	0,0096	0,0090

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

❖ Resultados das Formulações Laboratoriais

Para completar o estudo da cedência de IEs pelos equipamentos de fabrico utilizados nos Laboratórios Atral, SA efetuaram-se 3 formulações laboratoriais de 3 produtos, produzidos em diferentes equipamentos na empresa.

Os equipamentos de fabrico onde são produzidos os 3 produtos estão presentes na Tabela 4.11 do Capítulo 4.7. Estes equipamentos são antigos e alguns deles foram construídos na própria empresa, e como tal não existem especificações destes. Contudo, há conhecimento por parte da Seção de Manutenção da empresa que os equipamentos são construídos por materiais de elevada resistência, como o aço inox 316L.

Na Tabela 5.27 estão presentes os resultados das CIEs das formulações laboratoriais e dos respetivos produtos, Cefradur 1g, Ecamais 10mg+12,5mg e Lentocilin S1200. Nesta tabela estão também calculadas as contribuições de IEs pelos equipamentos, utilizando a Equação 5.2.

$$\text{Contribuição de IEs} = \text{CIEs do produto} - \text{CIEs da formulação laboratorial} \quad \text{Equação 5.2}$$

Analisando os resultados, é possível constatar que as CIEs nos produtos finais são superiores às CIEs das formulações laboratoriais e como tal existe contribuição de IEs pelos equipamentos de fabrico. As IEs que estão em maior quantidade são o Co no Cefradur 1g, Rh no Ecamais e o Pb no Lentocilin S1200.

A partir dos resultados obtidos conclui-se que estes equipamentos de fabrico cedem IEs para os produtos ainda que a um nível residual. No entanto, como se verificou anteriormente no Capítulo 5.2 da validação, este método analítico é pouco preciso para os níveis em que as IEs se apresentam nas amostras e os resultados podem apresentar algum erro associado.

De qualquer forma os resultados das contribuições de IEs são inferiores aos LQs estimados do método e por isso não é necessário contabilizar a cedência dos equipamentos durante a avaliação de risco.

Tabela 5.27 - Resultados das formulações laboratoriais e dos respectivos produtos (A vermelho são valores resultantes de IEs superiores na formulação laboratorial).

Método de digestão		Cefradur 1g			Ecamais 10 mg+12,5 mg			Lentocilin S1200		
		C3			H1			C2		
Classes	IE	Formulação Laboratorial (\bar{X})	Produto final (\bar{X} global)	Contribuição de IEs	Formulação Laboratorial (\bar{X})	Produto final (\bar{X} global)	Contribuição de IEs	Formulação Laboratorial (\bar{X})	Produto final (\bar{X} global)	Contribuição de IEs
		CIE (ppm)								
1	Cd	0,0066	0,0239	0,0174	0,0115	0,0133	0,0018	<LD	<LD	-0,0005
	Pb	<LD	0,0066	0,0101	0,3169	0,3520	0,0351	<LD	0,0288	0,0508
	As	<LD	<LD	0,0080	0,1313	0,1715	0,0402	0,0080	<LD	-0,0101
	Hg	<LD	0,0025	0,0052	0,0103	0,0171	0,0069	0,0053	0,0033	-0,0020
2A	Co	0,0699	0,1788	0,1089	0,0089	0,0135	0,0047	<LD	<LD	-0,0035
	V	0,0257	0,0714	0,0457	0,0225	0,0370	0,0145	<LD	0,0014	0,0027
	Ni	<LD	<LD	0,0008	0,0129	0,0255	0,0125	<LD	<LD	0,0002
2B	Tl	<LD	0,0539	0,0540	0,1130	0,1195	0,0065	0,0023	0,0080	0,0057
	Au	0,0001	0,0047	0,0045	0,0203	0,0290	0,0087	<LD	0,0048	0,0065
	Pd	0,0052	0,0141	0,0089	0,0307	0,0591	0,0283	<LD	0,0254	0,0302
	Ir	<LD	<LD	0,0006	0,0185	0,0243	0,0058	<LD	<LD	0,0009
	Os	<LD	<LD	0,0009	0,0315	0,0652	0,0338	<LD	0,0030	0,0063
	Rh	<LD	0,0023	0,0042	0,0387	0,0860	0,0473	<LD	0,0366	0,0443
	Ru	<LD	<LD	0,0044	0,0243	0,0314	0,0071	<LD	0,0041	0,0070
	Se	<LD	<LD	0,0137	0,0595	0,0874	0,0279	0,0057	<LD	-0,0104
	Ag	<LD	<LD	0,0066	0,0125	0,0149	0,0025	<LD	<LD	0,0027
	Pt	<LD	<LD	0,0079	0,2334	0,2331	-0,0003	<LD	<LD	0,0019
3	Li	0,0004	0,0007	0,0003	<LD	0,0032	0,0070	<LD	0,0051	0,0057
	Sb	<LD	<LD	0,0100	0,0835	0,0573	-0,0261	<LD	<LD	-0,0032
	Ba	0,0009	0,0013	0,0004	0,0273	0,0140	-0,0133	0,0006	0,0008	0,0002
	Mo	<LD	<LD	0,0029	0,0096	0,0384	0,0288	<LD	<LD	-0,0001
	Cu	0,0022	0,0097	0,0075	0,0210	0,0250	0,0040	<LD	0,0092	0,0122
	Sn	<LD	<LD	0,0149	0,0324	0,0363	0,0039	0,0126	<LD	-0,0279
	Cr	0,0057	0,0020	-0,0037	0,1540	0,1569	0,0029	<LD	<LD	-0,0004

* “<LD” são valores inferiores ao limite de deteção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

5.5. Resultados dos Materiais de Acondicionamento Primário (MAPs)

Para verificar a contribuição de IEs a partir dos MAPs foram escolhidos os materiais que são utilizados em formas líquidas e pastosas para realizar os ensaios de extração, descartando os materiais de PVC e alumínio utilizados na blisteragem das formas sólidas orais, pois estes não requerem preocupação segundo a diretriz ICH Q3D.

Os MAPs escolhidos para realizar os ensaios de extração foram os frascos dos xaropes, os frascos dos injetáveis, as Tampas “Astra” *Low Density Polyethylene* (LDPE) e as rolhas bromobutílicas e clorobutílicas constituídas por elastómeros com aditivos bromobutílicos e clorobutílicos, respetivamente.

Na Tabela 5.28 estão os resultados dos ensaios de extração dos MAPs onde é possível observar que as IEs que estão presentes em maior quantidade são o Ba nos frascos de xaropes, o Sb nos frascos dos injetáveis, o Ir nas tampas de plástico “Astra” e nas rolhas bromobutílicas, e o Pb nas rolhas clorobutílicas. Requerendo as rolhas clorobutílicas de maior preocupação, pois o elemento que está presente em maior quantidade é um dos elementos da classe 1.

Pode-se afirmar que os “piores casos”, relativamente aos resultados obtidos dos ensaios de extração, são no caso dos recipientes de vidro os frascos dos injetáveis, relativamente às tampas/rolhas as rolhas clorobutílicas.

No entanto, pelos valores residuais obtidos verifica-se que são todos inferiores aos LQs estimados e confirma-se o que já tinha sido referido no Capítulo 2.3.5. pelo IPAC-RS, as IEs extraídas dos MAPs são praticamente nulas e deste modo durante a avaliação de risco a preocupação requerida é baixa/nula para todos os produtos a que se efetuou a avaliação de risco.

Tabela 5.28 - Resultados da análise em ICP-AES dos ensaios de extração aos MAPs.

Classes	IE	Frascos de Xaropes	Frascos de Injetáveis	Tampas “Astra”	Rolhas Bromobutílicas	Rolhas Clorobutílicas
		CIE (ppm)				
1	Cd	<LD	<LD	0,0008	<LD	0,0003
	Pb	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0291
	As	<LD	0,0051	0,0004	<LD	0,0017
	Hg	<LD	<LD	<LD	<LD	0,0007
2A	Co	<LD	<LD	0,0013	<LD	<LD
	V	<LD	0,0014	<LD	<LD	0,0007
	Ni	0,0027	0,0007	0,0018	<LD	0,0033
2B	Tl	0,0005	<LD	<LD	<LD	<LD
	Au	<LD	0,0011	<LD	0,0015	0,0073
	Pd	<LD	0,0030	<LD	<LD	0,0007
	Ir	<LD	<LD	0,0211	0,0144	0,0191
	Os	<LD	0,0027	0,0061	<LD	0,0026
	Rh	<LD	0,0039	0,0156	<LD	0,0013
	Ru	<LD	<LD	0,0037	<LD	0,0027
	Se	<LD	0,0035	0,0001	<LD	<LD
	Ag	<LD	0,0033	0,0132	<LD	<LD
	Pt	<LD	<LD	0,0003	<LD	0,0007
3	Li	<LD	<LD	0,0021	<LD	<LD
	Sb	<LD	0,0054	<LD	<LD	0,0033
	Ba	0,0088	0,0010	0,0011	<LD	0,0021
	Mo	<LD	0,0003	<LD	<LD	<LD
	Cu	0,0030	<LD	0,0066	<LD	0,0005
	Sn	0,0016	0,0004	<LD	<LD	<LD
	Cr	<LD	0,0006	<LD	<LD	0,0033

* “<LD” são valores inferiores ao limite de detecção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

5.6. Resultados da Água como Utilidade

Tendo em conta que as utilidades apresentam um potencial risco de contaminação para os produtos farmacêuticos foram retiradas 2 amostras de água de pontos diferentes, Amostra A do FSO1 e Amostra B do FLP, as mesmas foram analisadas em ICP-AES cujos resultados estão presentes na Tabela 5.29.

Ao analisar os dados verifica-se que o elemento que requer maior preocupação é a Ag, pois apresenta um valor maior de concentração. No entanto, os valores das análises à água são inferiores aos LQs estimados fazendo da utilidade uma fonte de baixo/nulo risco de contaminação, tal como se previa.

Tabela 5.29 - Resultados do ICP-AES da água utilizada como utilidade nos Laboratórios Atral, SA.

Classes	IE	Amostra A FSO1	Amostra B FLP
		CIE (ppm)	
1	Cd	<LD	<LD
	Pb	<LD	<LD
	As	0,0065	0,0029
	Hg	0,0003	0,0011
2A	Co	<LD	<LD
	V	0,0006	<LD
	Ni	<LD	0,0011
2B	Tl	<LD	<LD
	Au	0,0012	0,0021
	Pd	<LD	<LD
	Ir	0,0006	<LD
	Os	<LD	0,0014
	Rh	<LD	0,0021
	Ru	<LD	<LD
	Se	<LD	0,0002
	Ag	0,0028	0,0143
	Pt	<LD	<LD
3	Li	<LD	<LD
	Sb	0,0027	0,0009
	Ba	<LD	<LD
	Mo	0,0006	0,0008
	Cu	<LD	<LD
	Sn	0,0061	0,0006
	Cr	<LD	<LD

* “<LD” são valores inferiores ao limite de deteção, provavelmente devido a interferências e estes valores são negativos

6. Conclusões

Para proceder à avaliação de risco da presença das IEs nos produtos farmacêuticos dos Laboratórios Atral, SA, enviaram-se questionários aos fornecedores das matérias-primas que entravam na composição de 51 produtos. Esta etapa foi muito positiva para o decorrer desta avaliação pois a adesão pelos fornecedores aos questionários foi grande. Quando não se obteve qualquer informação por parte dos fornecedores, foram selecionadas amostras para analisar em ICP-AES na FCT-UNL.

Algumas das amostras analisadas em ICP-AES apresentaram valores de concentração inferiores aos LQs estimados, assim para obter a concentração exata da IE seria necessário efetuar estas análises com uma nova gama de calibração mais adequada às concentrações das IEs nas amostras a analisar.

De forma a proceder à validação do método, foram escolhidos a partir da avaliação de risco 3 produtos de “piores casos” de diferentes formas farmacêuticas, um comprimido revestido, um xarope e um inalável.

A partir dos resultados obtidos da validação do método, é possível concluir que o ICP-AES é adequado para cumprir os princípios exigidos pela diretriz ICH Q3D, no entanto é um método pouco preciso e exato na determinação das 24 IEs, aos níveis em que estas IEs estão presentes nas amostras.

O método ficou validado para a matriz Cefradur 1g para os elementos Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Pt, Li, Sb, Mo e Sn, sendo necessário validar os restantes elementos por estes não cumprirem os critérios de aceitação estabelecidos, usando para esse fim a técnica ICP-MS por ser um método mais sensível e adequado (na ordem dos ppt).

Para atribuir a criticidade do risco observaram-se todos os resultados obtidos das potenciais fontes de contaminação e concluiu-se que as fontes que requerem maior preocupação são as matérias-primas como está presente na Tabela 6.1, sendo aconselhado procurar a melhor alternativa de fornecedor para se ter a garantia que as matérias-primas que fornecem aos Laboratórios Atral, SA são seguras relativamente ao teor de IEs.

Tendo em conta os resultados das placas de teflon e aço inox 316L, do procedimento da cedência do reator e os resultados das formulações laboratoriais pode-se concluir que os equipamentos de fabrico não cedem IEs a níveis preocupantes para o produto final, no entanto, consideram-se como a segunda fonte que requer mais preocupação nesta escala da criticidade do risco.

Os materiais de acondicionamento primário (MAPs) são os que requerem preocupação de seguida e por último a utilidade, água purificada. De qualquer modo e apesar das fragilidades do método analítico, é importante destacar que todas as amostras analisadas apresentaram valores de IEs muito pequenos e muito abaixo dos limites toxicológicos estabelecidos na diretriz ICH Q3D.

Tabela 6.1 - Criticidade do risco das potenciais fontes de IEs.

Criticidade do risco	Fontes de contaminação com base nos resultados obtidos
Alta	Matérias-primas - Análise aos APIs e excipientes;
Média	Equipamentos de fabrico - Cedência do reator; - Placas de Teflon e Inox; - Formulações Laboratoriais;
Baixa	MAPs - Ensaio de extração às tampas, frascos de vidro dos xaropes, frascos dos injetáveis, rolhas bromobutílicas e clorobutílicas;
Muito baixa	Utilidades - Água purificada.

Com os resultados provenientes dos fornecedores e das análises efetuadas em ICP-AES às matérias-primas, calculou-se o teor das 24 IEs para cada medicamento e verificou-se que os valores calculados apresentaram-se inferiores a 30% do *Permitted Daily Exposure* (PDE) limite, e deste modo não foi necessário implementar qualquer controlo adicional para limitar o teor de IEs.

O trabalho desenvolvido nesta dissertação de mestrado está inserido nas responsabilidades do setor da Garantia da Qualidade, permitindo a elaboração de documentos por forma a comprovar a adequabilidade, eficiência dos procedimentos analíticos efetuados, bem como a qualidade dos medicamentos produzidos pelos Laboratórios Atral, SA.

7. Propostas para Trabalho Futuro

A realização deste trabalho foi pioneira na empresa, em que foi possível avaliar a maioria dos produtos dos Laboratórios Atral, SA, deixando alguns produtos aos quais se terá de efetuar esta avaliação de risco até Dezembro de 2017, data limite do cumprimento da diretiz na Europa.

De forma a completar a avaliação de risco efetuada até ao momento, os Laboratórios Atral, SA deverão seguir a estratégia de controlo mencionada na introdução (comparação do PDE calculado com os 30% do PDE limite). Sempre que ocorra uma mudança no procedimento de fabrico, como por exemplo, a mudança dos fornecedores das matérias-primas, aquisição de novos equipamentos e MAPs ou alteração da qualidade da utilidade, de qualquer produto nos Laboratórios Atral, SA, será necessário proceder à revisão da avaliação de risco.

Existem alguns aspetos que são importantes melhorar para completar este trabalho:

- Deve ser considerada a aquisição de um micro-ondas de vaso fechado, devido às inúmeras vantagens que o vaso fechado apresenta, principalmente por permitir a determinação de espécies que se volatilizam com facilidade como o As, Cd, Hg e Se, em que 3 destas requerem grande preocupação porque pertencem à classe 1;
- O método de análise de IEs, em que a troca do ICP-AES pelo ICP-MS seria uma melhor opção devido ao seu menor limite de deteção, às menores interferências espectrais, que foi um dos grandes problemas nas análises efetuadas ao longo deste trabalho, e que torna o ICP-MS o melhor método para atender aos requisitos da USP, principalmente para as IEs Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni, Tl, Se, Ag, Ba, Cu e Cr [55];
- As análises das amostras em ICP-AES deveriam ser realizadas logo após a sua digestão, o que nem sempre foi conseguido no trabalho prático desta dissertação;
- As amostras deveriam ser digeridas e armazenadas, até à análise em ICP-AES, num frigorífico com extração de gases, e não à temperatura ambiente como aconteceu ao longo do trabalho;
- As soluções mãe padrão foram preparadas e armazenadas em balões volumétricos de 100 ml. A sua preparação foi feita corretamente, no entanto o armazenamento das soluções padrão em recipientes de vidro pode levar à contaminação das amostras por absorção de elementos presentes no vidro ou a fenómenos de adsorção de elementos na superfície do vidro. Por isso o armazenamento deveria ser realizado em recipientes de PP, no frio a $T = 4^{\circ}\text{C}$;
- Elaboração de uma gama de calibração mais adequada ao teor de IEs presentes nas amostras que se pretende analisar;
- Realizar ensaio de extração aos sacos de plástico que acondicionam as matérias-primas.

8. Bibliografia

- [1] V. Balaram, "Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals – Status, challenges and moving frontiers," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 80, pp. 83-95, 2016.
- [2] U. Reichert, "Elemental Impurities: ICH Q3D finalized. New Implications for Manufacturers of Drug Products, APIs and Excipients.," *pharmind*, pp. 670-676, 2016.
- [3] ICH, "Guideline for Elemental Impurities – Q3D," vol. Step 4 version 16, Dez 2014, 2014.
- [4] Dennis Jenke, B. Rabinow, and M. Chacko, "Potential Contribution of a Plasticized PVC Packaging Material to the Level of Elemental Impurities in Packaged Drug Products," *Pharmaceutic Outsourcing*, Março 2015.
- [5] U. Reichert, "Implementing the Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents (EMA/CHMP/SWP/4446/2000) " *MDRA Master Thesis, University of Bonn*, Junho 2009.
- [6] AtralCipan. "Quem Somos," 10/4/2017; <http://cipan.pt/atralcipan/quem-somos>.
- [7] AtralCipan. "História," 10/4/2017; <http://cipan.pt/atralcipan/historia>.
- [8] AtralCipan. "Empresas do Grupo," 10/4/2017; <http://cipan.pt/atralcipan/empresas-do-grupo>.
- [9] netfarma. "Atral foi comprada pela peruana Medifarma," 10/4/2017; <http://www.netfarma.pt/noticia/atral-medifarma-aquisicao-vila-franca-de-xira>.
- [10] Medifarma. "Quiénes somos?," 10/4/2017; <https://www.medifarma.com.pe/quienes-somos/>.
- [11] edQm, "Certification of suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia: Implementation of ICH Q3D in the Certification Procedure," Agosto 2016.
- [12] C. o. Europe, "Ph.Eur. POLICY ON ELEMENTAL IMPURITIES," *edQm*, pp. 2, 2015.
- [13] J. Glennon, "ICH Q3D Diretriz Impact on the Users: Perspective of a Finished Product Manufacturer," *gsk*, 9 Nov 2016.
- [14] P. convention, "Chapter 233: Elemental Impurities - Procedures," Fev. 2013.
- [15] t. M. Maker, "Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Products and Dietary Supplements – A QC Primer for USP <232>, <233>, <232> and ICH Q3D," vol. Edition 4 Agosto 2016.
- [16] G. Velez, "USP Elemental impurities to replace USP <231>Heavy Metals " *LIFE SCIENCE - TECHNICAL BULLETIN*, no. 28, pp. 2, 2010.
- [17] P. convention, "Chapter 232: Elemental Impurities - Limits," Fev. 2013.
- [18] PerkinElmer, "Implementation of USP New Chapters <232> and <233> on Elemental Impurities in Pharmaceutical Products," pp. 7, 2015.
- [19] I. Americas, "Coalition for the Rational Implementation of the USP Elemental Impurities Requirements," pp. 13, 2013.
- [20] ICH. "Guideline for Elemental Impurities," 21/6/2017; <http://www.ich.org/products/guidelines/quality/quality-single/article/guideline-for-elemental-impurities.html>.
- [21] B. R. K. Sanjay B. Bari, Yogini S. Jaiswal, Atul A. Shirkhedkar, "Impurity profile: Significance in Active Pharmaceutical Ingredient," vol. 2, 2007.
- [22] ICH, "ICH Harmonized Tripartite Guideline.Q3A(R2) – Impurities in New Drug Substances," vol. Step 4, version 25 Oct. 2006.
- [23] ICH, "ICH Harmonized Tripartite Guideline.Q3B(R2) – Impurities in New Drug Products," vol. Step 4, version 2 Junho 2006.
- [24] ICH, "ICH Harmonised Tripartite Guideline.Q3C(R5) – Impurities: Guideline for ResidualSolvents," vol. Step 4, version 4 Feb. 2011.
- [25] ICH, "Traning module 1: Developing an Acceptable Level for Other Routes of Administration (ICH Q3D Elemental Impurities)," 2015.
- [26] I. h. f. b. health, "Final Concept Paper Q3D: Elemental Impurities EWG for the Cutaneous and Transdermal Route," pp. 2, 2016.
- [27] L. Mastrocola, "Regulatory Update on Global Requirements for Elemental Impurities," Nov 2015.
- [28] EMA. "About us," 12/4/2017; http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/document_listing/document_listing_000426.jsp&mid= .
- [29] FDA. "About FDA," 12/4/2017; <http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>.
- [30] Infarmed, "Autorização de Introdução no Mercado (AIM)," no. 12/4/2017; <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado>
- [31] C. C. C. Andrew Teasdale, Graham Cook, John Glennon, Laurence Harris, Carlos W. Lee, Nancy Lewen, Phil Nethercote, Samuel Powell, Helmut Rockstroh, Laura Rutter, Lance Smallshaw, Sarah


- Thompson, Vicki Woodward, Katherine Ulman, "Implementation of ICH Q3D Elemental Impurities Diretriz: Challenges and Opportunities," Março de 2015.
- [32] ICH, "ICH Harmonised Tripartite Diretriz, Quality Risk Management – Q9," vol. Step 4, version 9 9 Nov. 2005.
- [33] A. M. Crasto. "Grug regulatory affairs international, Results of a Survey on ICH Q3D," 24/6/2017; <https://amcrasto.wordpress.com/tag/elemental-impurities/>.
- [34] B. W. Alexander. "USP 232 and ICH Q3D – Element Stability in ICP Standards," 10/5/2017; <https://www.inorganicventures.com/usp-232-and-ich-q3d-%E2%80%93-element-stability-icp-standards>.
- [35] C. Europeia, "Anexo 20: Gestão dos Riscos de Qualidade," *Good Manufacturing Practice (GMP) Diretrizes*, vol. 4, pp. 1-26, 2008.
- [36] M. Cêpeda, "Gestão de Risco," *Laboratórios Atral*, pp. 7, 2014.
- [37] ICH, "Module 5 : Product Risk Assessment General Approaches, ICH Q3D Elemental Impurities," 2015.
- [38] K. J., "Training Plans – ICH Q3D IWG, Presentation, Rockville MD, PQRI/USP Workshop on Elemental Impurities," 1 Abril 2015.
- [39] E. COMMISSION, "EudraLex - The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use ", 2010.
- [40] EMEA, "Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents, EMEA/CHMP/SWP/4446/2000/ (2008)," EMEA, 2008.
- [41] C. Witschi, and E. Doelker, "Residual solvents in pharmaceutical products: acceptable limits, influences on physicochemical properties, analytical methods and documented values," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 43, no. 3, pp. 215-242, Junho 1997.
- [42] G. Li, D. Schoneker, K. L. Ulman *et al.*, "Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 104, no. 12, pp. 4197-4206, Dezembro 2015.
- [43] K. Ulman, "A Supplier's Strategy for Elemental Testing and Risk Assessment," *Dow*, Novembro 2016.
- [44] A. c. Ltda. "Composição do Aço Inox," 7/8/2017; <http://arinox.com.br/blog/composicao-do-aco-inox/>.
- [45] T. S. A. Bevilacqua, "Stimuli to the Revision Process: Elemental Impurities in Pharmaceutical Waters," *Pharmacopoeial Forum* 39, 2013.
- [46] FDA, "Guidance for Industry: Container Closure Systems for Packaging Human Drugs and Biologies " *U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; Center for Drugs Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)*, Maio 1999.
- [47] C. L. M. S. Dennis R. Jenke, Diane M. Paskiet, "Materials in Manufacturing and Packaging Systems as Sources of Elemental Impurities in Packaged Drug Products: A Literature Review," *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, pp. 1-48, 2015.
- [48] A. Tei, "Analysis of Extractables & Leachables in Pharmaceutical Products (Regulatory & Analytical Aspects)," *Agilent Technologies*, 2015.
- [49] A. J. M. N. Dubey, "Applications of inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry (ICP-OES) in impurity profiling of Pharmaceuticals, Review Article," *International Journal of Pharmacy & Life sciences*, pp. 5420-5425, Janeiro 2017.
- [50] P. A. M. Juliano S. Barin, Marcia F. Mesko, Fabio A. Duarte, "Determination of elemental impurities in pharmaceutical products and related matrices by ICP-based methods: a review ", Março 2016.
- [51] E. Flores, "Microwave-assisted sample preparation for trace element determination," *Amsterdam: Elsevier*, 2014.
- [52] R. S. Z. Mester "Sample preparation for trace element analysis," *Amsterdam: Elsevier*, vol. XLI, 2003.
- [53] BERGHOF, "Theory of Sample Preparation Using Acid Digestion, Pressure Digestion and Microwave Digestion (Microwave Decomposition)," pp. 1-11.
- [54] N. d. S. C. Rafael Arromba de Sousa , Ricardo Orlando, "Preparação de amostras para análise elementar," *Universidade Federal de Juiz de Fora Instituto de Ciências Exatas Programa de Pós-graduação em Química Química Analítica Avançada I*, Junho 2015.
- [55] C. Jin, "Clean Chemistry for Elemental Impurities Analysis of Pharmaceuticals in Compliance with USP 232 " *AAPS PharmSciTech* vol. 17, Outubro 2016.
- [56] A. J. D. Darrell R. Abernethy, Todd L. Cecil, Kahkashan Zaidi, Roger L. Williams, and the USP Metal Impurities Advisory Panel, "Metal Impurities in Food and Drugs," *Pharmaceutical Research*, vol. 27, pp. 750-755, 2010.
- [57] N. Lewen, S. Mathew, M. Schenkenberger *et al.*, "A rapid ICP-MS screen for heavy metals in pharmaceutical compounds," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 35, no. 4, pp. 739-752, Junho 2004.

- [58] T. Wang, J. Wu, R. Hartman *et al.*, "A multi-element ICP-MS survey method as an alternative to the heavy metals limit test for pharmaceutical materials," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 23, no. 5, pp. 867-890, Outubro 2000.
- [59] O. Chahrour, J. Malone, M. Collins *et al.*, "Development and validation of an ICP-MS method for the determination of elemental impurities in TP-6076 active pharmaceutical ingredient (API) according to USP <232> / <233>," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 145, pp. 84-90, 2017.
- [60] A. S. Jonathan Sims, Dharmista Patel, Richard Batchelor and Judith Carreira, "Automated Sample Preparation for ICP Analysis of Active Pharmaceutical Ingredients and Intermediates," *GlaxoSmithKline, Medicines Research Centre, Stevenage, UK*, 2010.
- [61] T. Elemental, "AAS, GFAAS, ICP or ICP-MS? Which technique should I use? An elementary overview of elemental analysis.," pp. 11, 2001.
- [62] R.-L. d. Análises, "A laboratory at the service of the Academia and the Industry" *Departamento de Química – Faculdade de Ciências e Tecnologia / Universidade Nova de Lisboa – Campus de Caparica*
- [63] G. g. a. products. "Laboratórios de análises - Aplicações Plasma de acoplamento indutivo (ICP) e ICP com espectrômetro de massa (ICP-MS) " 6/6/2017; <http://www.gasin.com/industries/Analytical-Laboratories/analytical-lab-applications/product-list/inductively-coupled-plasma-icp-analytical-laboratories.aspx?itemId=8E471387439C4B518218FC44F3748E3D>.
- [64] PerkinElmer, "World Leader in AA, ICP-OES and ICP-MS," 2009.
- [65] C. B. B. a. K. J. Fredeen, *Concepts, Instrumentation and Techniques in Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*, 3rd ed., PerkinElmer, 2004.
- [66] A. T. Tavares, "Determinação multielementar de elementos traços em radiofármacos produzidos na diretoria de radiofarmácia por espectrometria de emissão por plasma," *Autarquia associada à Universidade de São Paulo*, 2013.
- [67] X. H. a. B. T. Jones, "Inductively Coupled Plasma/Optical Emission Spectrometry," *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, pp. 9468–9485, 2000.
- [68] A. Montaser, *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry* Wiley-VCH, 1998.
- [69] V. Balaram, "Recent trends in the instrumental analysis of rare earth elements in geological and industrial materials," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 15, no. 9, pp. 475-486, Outubro 1996.
- [70] A. A. Ammann, "Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS): a versatile tool," *JOURNAL OF MASS SPECTROMETRY*, vol. 42, pp. 419–427, 2007.
- [71] V. A. F. Robert S. Houk, Gerald D. Flesch, Harry J. Svec, Alan L. Gray, and Charles E. Taylor, "Inductively coupled argon plasma as an ion source for mass spectrometric determination of trace elements," *ANALYTICAL CHEMISTRY*, vol. 52, pp. 2283-2289, 1980.
- [72] D. P. a. A. Prange, "Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry (ICP-MS) for Quantitative Analysis in Environmental and Life Sciences: A Review of Challenges, Solutions, and Trends," *Departament Marine Bioanalytical Chemistry*, pp. 843-868, 2012.
- [73] R. Nageswara Rao, and M. V. N. Kumar Talluri, "An overview of recent applications of inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) in determination of inorganic impurities in drugs and pharmaceuticals," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 43, no. 1, pp. 1-13, Janeiro 2007.
- [74] A. B. C. Suelem Kaczala, Ederson L. Posselt, Juliano S. Barin, Erico M. M. Flores, Valderi L. Dressler, "Element Determination in Pharmaceuticals Using Direct Solid Analysis- Electrothermal Vaporization Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry," *Journal of the Brazilian Chemical Society*, vol. 26, pp. 475-483, 2015.
- [75] J. Nolte, *ICP Emission Spectrometry: A Practical Guide* p.^pp. 290, 2003.
- [76] O. McPolin, *Validation of analytical methods for pharmaceutical analysis*, p.^pp. 141, Mournie Training Services, 2009.
- [77] L. Huber, "Validation of Analytical Methods," *Agilent Technologies*, pp. 65, 2010.
- [78] I. H. T. GUIDELINE, *Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)*, p.^pp. 13, 1994.
- [79] A. d. L. A. d. Portugal, *Guia relacre 13 - Validação de Métodos Internos de Ensaio em Análise Química*, 2000.
- [80] S. Lopes, "Validação de métodos analíticos," *Laboratórios Atral*, pp. 28, 2017.
- [81] I. Americas, "Instructions for Elemental Impurity PDE Calculator," pp. 8, 2015.
- [82] T. Q. D. I. W. Group, "Case study 1A: Solid Oral Drug Product," pp. 14, 2016.
- [83] T. Q. D. I. W. Group, "ICH Q3D: Elemental Impurities Frequently Asked Questions," pp. 4, 2016.
- [84] A. Paar. "Sample digestion furnace / chamber / microwave," 28/6/2017; <http://www.directindustry.com/prod/anton-paar/product-16352-1435573.html>.
- [85] S. SCIENCE, "DigiPREP KeyPad Controller," vol. Versão 6, 2003.

- [86] M. A. Z. Arruda, and R. E. Santelli, "Mecanização no preparo de amostras por microondas: o estado de arte (Revisão)," 1997.
- [87] A. L. H. Muller, J. S. S. Oliveira, P. A. Mello *et al.*, "Study and determination of elemental impurities by ICP-MS in active pharmaceutical ingredients using single reaction chamber digestion in compliance with USP requirements," *Talanta*, vol. 136, pp. 161-169, 2015.
- [88] S. R. H. Sandström, A. Bartha, M. Birke, F. Berge , B. Davidsen, A. Grimstvedt, M-L. Hagel-Brunnström, W. Kantor, E. Kallio, G. Klaver, P. Lucivjansky, D. Mackovych, H. Mjartanova, B. van Os, P. Paslawski, E. Popiolek, U. Siewers, Zs. Varga-Barna, E. van Vilsteren, and M. Ødegård, "Sample Preparation and Analysis.",pp.6, 2013.
- [89] A. Paar, "Closed Vessel Digestion for Elemental Analysis according to ICH, USP and Ph.Eur.",pp.8, 2014.
- [90] BERGHOF, "Sample preparation revised USP chapter for elemental impurities," pp. 6, 1972.
- [91] A. A. Almeida, "Tratamento/solubilização de amostras "Digestão" ácida de amostras em forno de micro-ondas," *Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto*, pp. 19, 2013/2014.
- [92] L.-L. c. d. análises, "Procedimentos de digestão," *Universidade de Aveiro*, pp. 6.
- [93] J. C. William R. Mindak, Stephan G. Capar, "Elemental Analysis Manual for Food and Related Products," *U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration*, vol. 2.3 Digestion and Separation, pp. 5, 2014.
- [94] Y. G. a. N. Allison, "Extractables and leachables issues with the application of single use technology in the biopharmaceutical industry," *J Chem Technol Biotechnol* pp. 289-295, 2015.
- [95] M. J. Andrew Teasdale, Simon Bailey, Andrew Feilden, Graham Taylor, Marta L. Corcoran, Robert Malick, Dennis Jenke, Cheryl L. M. Stults, and Lee M. Nagao, "Controlled Extraction Studies Applied to Polyvinyl Chloride and Polyethylene Materials: Conclusions from the ELSIE Controlled Extraction Pilot Study," *AAPS PharmSciTech*, vol. 16, pp. 664-674, 2015.
- [96] A. GRILLI, "DRUG CONTAINER CLOSURE TESTING: IMPACT OF EXTRACTION AND ANALYSIS METHODOLOGY ON METAL CONTAMINANT QUANTIFICATION," *SGS LIFE SCIENCE SERVICES*, no. 39, pp. 5, 2011.
- [97] C. Oliveira, "Monografia Analítica Frascos de Vidro," *Laboratórios Atral*, pp. 8, 2016.
- [98] C. Oliveira, "Monografia Analítica Tampa Astra," *Laboratórios Atral*, pp. 5, 2016.
- [99] L. Atral, "Monografia Geral de Análise Rolhas de Borracha", pp. 8.
- [100] L. E. Vanaja Sivakumar, and Ralph H. Obenauf, "Matrix Effects in ICP-AES Analysis," *Atomic Spectroscopy*, 2007.
- [101] X. Chen, "Matrix effects in inductively coupled plasma mass spectrometry," *Iowa State University*, pp. 1-130, 1995.

9. Anexos

Anexo 1 - Questionário enviado aos fornecedores de matérias-primas

	Raw Material Manufacturer	CÓDIGO	A401RG02150
	Questionnaire	VERSÃO	1
	(according ICH Q3D)	DATA	03.17

Product Identification

Product / code number:	
Trade name:	
Manufacturer:	
Manufacturer code:	

QUESTION 1: ORIGIN OF PRODUCT

What is the origin of your product?

- ☐ Synthetic
☐ Mineral
☐ Vegetable
☐ Animal
☐ Biotechnological

QUESTION 2: CONTROL ON ELEMENTAL IMPURITIES ACCORDING ICH Q3D

Class	Elemental Impurities	Enter into some stage of the process (raw materials, generated as process part and not removed, catalyst...)		In what quantity (ppm)	Analytical Method	LOD/LOQ	Will you provide statement?
		YES	NO				
Class 1	Cd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Pb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	As	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Hg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Class 2A	Co	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	V	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Ni	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Class 2B	Tl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Au	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Pd	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Ir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Os	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Rh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Ru	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Se	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Ag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Class 3	Pt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Li	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Sb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Ba	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Mo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Cu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Sn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Cr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

THANK YOU FOR YOUR COOPERATION!

Anexo 2 – Dados da avaliação de risco referentes ao produto A usando a metodologia inicial

Tabela 9.1 - Dados referentes ao produto A para as IEs Pb, As, Hg e Co.

Componentes	Pb			As			Hg			Co		
	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API 1	0,94	?	3,93	2,81	?	11,80	5,62	?	23,61	9,37	?	39,35
Excipiente 1	0,94	0,10	0,01	2,81	0,05	0,00	5,62	0,05	0,00	9,37	0,10	0,01
Excipiente 2	0,94	0,10	0,08	2,81	0,05	0,04	5,62	0,05	0,04	9,37	0,10	0,08
Excipiente 3	0,94	N.P.P.	0,05	2,81	N.P.P.	0,15	5,62	N.P.P.	0,29	9,37	N.P.P.	0,49
Excipiente 4	0,94	0,10	0,00	2,81	0,10	0,00	5,62	0,10	0,00	9,37	0,50	0,01
Excipiente 5	0,94	10,00	1,97	2,81	1,50	0,30	5,62	3,00	0,59	9,37	5,00	0,99
PDE calculado (µg/dia)	-	-	6,04	-	-	12,29	-	-	24,54	-	-	40,92
30% do PDE limite (µg/dia)	-	-	1,50	-	-	4,50	-	-	9,00	-	-	15,00
PDE limite (µg/dia)	-	-	5	-	-	15	-	-	30	-	-	50

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 9.2 - Dados referentes ao produto A para as IEs V, Ni, Tl e Au.

Componentes	V			Ni			Tl			Au		
	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API 1	18,74	?	78,69	37,47	?	157,39	1,50	?	6,30	18,74	?	78,69
Excipiente 1	18,74	0,20	0,02	37,47	0,60	0,05	1,50	N.A.I	0,12	18,74	N.A.I	1,50
Excipiente 2	18,74	0,20	0,16	37,47	0,60	0,47	1,50	N.A.I	1,17	18,74	0,01	0,01
Excipiente 3	18,74	N.P.P.	0,97	37,47	1,90	0,10	1,50	N.P.P.	0,08	18,74	N.P.P.	0,97
Excipiente 4	18,74	2,00	0,06	37,47	1,00	0,03	1,50	10,00	0,28	18,74	5,00	0,14
Excipiente 5	18,74	10,00	1,97	37,47	20,00	3,94	1,50	N.A.I	0,30	18,74	N.A.I	3,69
PDE calculado (µg/dia)	-	-	81,87	-	-	161,97	-	-	8,24	-	-	85,01
30% do PDE limite (µg/dia)	-	-	30,00	-	-	60,00	-	-	2,40	-	-	30,00
PDE limite (µg/dia)	-	-	100	-	-	200	-	-	8	-	-	100

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 9.3 - Dados referentes ao produto A para as IEs Pd, Ir, Os e Rh.

Componentes	Pd			Ir			Os			Rh		
	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API 1	18,74	?	78,69	18,74	?	78,69	18,74	?	78,69	18,74	?	78,69
Excipiente 1	18,74	N.A.I	1,50	18,74	N.A.I	1,50	18,74	N.A.I	1,50	18,74	N.A.I	1,50
Excipiente 2	18,74	N.A.I	14,61	18,74	N.A.I	14,61	18,74	0,12	0,09	18,74	N.A.I	14,61
Excipiente 3	18,74	N.P.P.	0,97	18,74	N.P.P.	0,97	18,74	N.P.P.	0,97	18,74	N.P.P.	0,97
Excipiente 4	18,74	10,00	0,28	18,74	5,00	0,14	18,74	2,00	0,06	18,74	2,00	0,06
Excipiente 5	18,74	N.A.I	3,69	18,74	N.A.I	3,69	18,74	N.A.I	3,69	18,74	N.A.I	3,69
PDE calculado (µg/dia)	-	-	99,76	-	-	99,62	-	-	85,01	-	-	99,53
30% do PDE limite (µg/dia)	-	-	30,00	-	-	30,00	-	-	30,00	-	-	30,00
PDE limite (µg/dia)	-	-	100	-	-	100	-	-	100	-	-	100

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 9.4 - Dados referentes ao produto A para as IEs Ru, Se, Ag e Pt.

	Ru			Se			Ag			Pt		
Componentes	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API 1	18,74	?	78,69	28,10	?	118,04	28,10	?	118,04	18,74	?	78,69
Excipiente 1	18,74	N.A.I	1,50	28,10	N.A.I	2,25	28,10	N.A.I	2,25	18,74	N.A.I	1,50
Excipiente 2	18,74	N.A.I	14,61	28,10	N.A.I	21,92	28,10	N.A.I	21,92	18,74	N.A.I	14,61
Excipiente 3	18,74	N.P.P.	0,97	28,10	N.P.P.	1,46	28,10	N.P.P.	1,46	18,74	N.P.P.	0,97
Excipiente 4	18,74	2,00	0,06	28,10	2,00	0,06	28,10	5,00	0,14	18,74	10,00	0,28
Excipiente 5	18,74	N.A.I	3,69	28,10	N.A.I	5,54	28,10	N.A.I	5,54	18,74	N.A.I	3,69
PDE calculado (µg/dia)	-	-	99,53	-	-	149,27	-	-	149,35	-	-	99,76
30% do PDE limite (µg/dia)	-	-	30,00	-	-	45,00	-	-	45,00	-	-	30,00
PDE limite (µg/dia)	-	-	100	-	-	150	-	-	150	-	-	100

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 9.5 - Dados referentes ao produto A para as IEs Li, Sb, Ba e Mo.

Componentes	Li			Sb			Ba			Mo		
	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API 1	103,05	?	432,81	224,84	?	944,32	262,31	?	1101,70	562,09	?	2360,79
Excipiente 1	103,05	1,00	0,08	224,84	0,50	0,04	262,31	N.A.I	20,98	562,09	N.A.I	44,97
Excipiente 2	103,05	1,00	0,78	224,84	0,50	0,39	262,31	0,07	0,06	562,09	0,01	0,01
Excipiente 3	103,05	3,00	0,16	224,84	N.P.P.	11,69	262,31	1,50	0,08	562,09	N.P.P.	29,23
Excipiente 4	103,05	5,00	0,14	224,84	2,00	0,06	262,31	2,00	0,06	562,09	1,00	0,03
Excipiente 5	103,05	N.A.I	20,32	224,84	N.A.I	44,34	262,31	N.A.I	51,73	562,09	N.A.I	110,84
PDE calculado (µg/dia)	-	-	454,29	-	-	1000,83	-	-	1174,61	-	-	2545,87
30% do PDE limite (µg/dia)	-	-	165,00	-	-	360,00	-	-	420,00	-	-	900,00
PDE limite (µg/dia)	-	-	550	-	-	1200	-	-	1400	-	-	3000

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Tabela 9.6 - Dados referentes ao produto A para as IEs Cu, Sn e Cr.

Componentes	Cu			Sn			Cr		
	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)	C máxima (µg/g)	C Fornecedor (µg/g)	(µg/dia)
API 1	562,09	?	2360,79	1124,18	?	4721,58	2061,01	?	8656,22
Excipiente 1	562,09	1,00	0,08	1124,18	N.A.I	89,93	2061,01	1,00	0,08
Excipiente 2	562,09	1,00	0,79	1124,18	0,02	0,01	2061,01	1,00	0,78
Excipiente 3	562,09	0,90	0,05	1124,18	N.P.P.	58,46	2061,01	0,30	0,02
Excipiente 4	562,09	2,00	0,06	1124,18	2,00	0,06	2061,01	2,00	0,06
Excipiente 5	562,09	N.A.I	110,84	1124,18	N.A.I	221,69	2061,01	N.A.I	406,43
PDE calculado (µg/dia)	-	-	2472,60	-	-	5091,73	-	-	9063,59
30% do PDE limite (µg/dia)	-	-	900,00	-	-	1800,00	-	-	3300,00
PDE limite (µg/dia)	-	-	3000	-	-	6000	-	-	11000

Nota: Valores apresentados são arredondados da base de dados do excel.

Anexo 3 – Gráficos das curvas de calibração dos 24 metais e Tabelas com os respectivos dados de m, b, R, R², LD e LQ

Cádmio

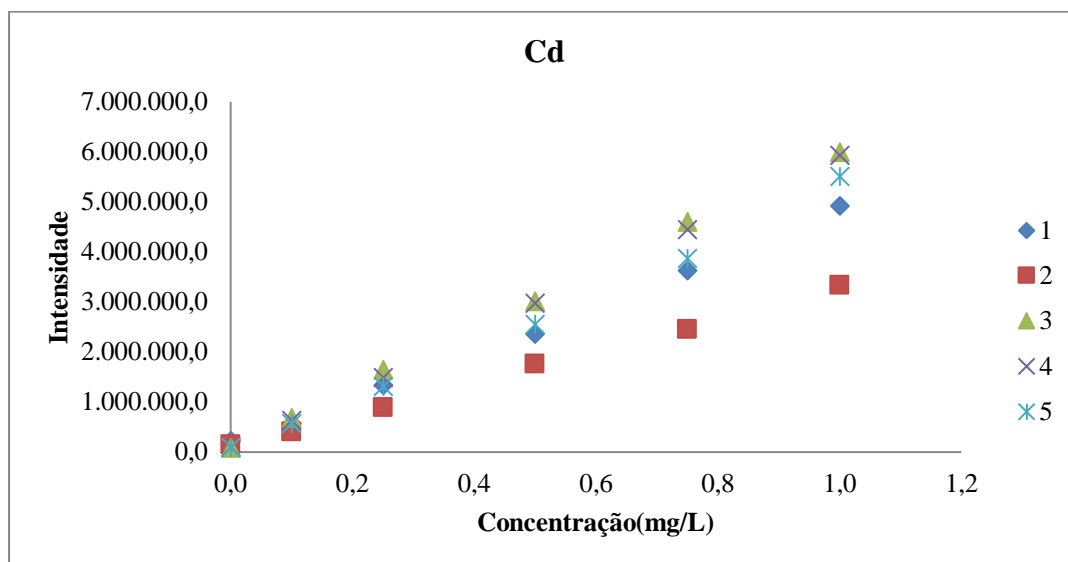


Figura 9.1 - Curvas das 5 calibrações para o cádmio.

Tabela 9.7 – Dados das curvas de calibração do cádmio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	4.689.459	132.837	0,999	0,998	0,002	0,005
Calibração 2	3.193.815	107.372	0,999	0,999	0,001	0,002
Calibração 3	5.918.370	94.575	1,000	1,000	0,001	0,003
Calibração 4	5.856.170	49.483	1,000	1,000	0,000	0,001
Calibração 5	5.334.131	-4.454	0,998	0,997	0,000	0,001
Média	4.998.389	75.963	0,999	0,999	0,001	0,002

Chumbo

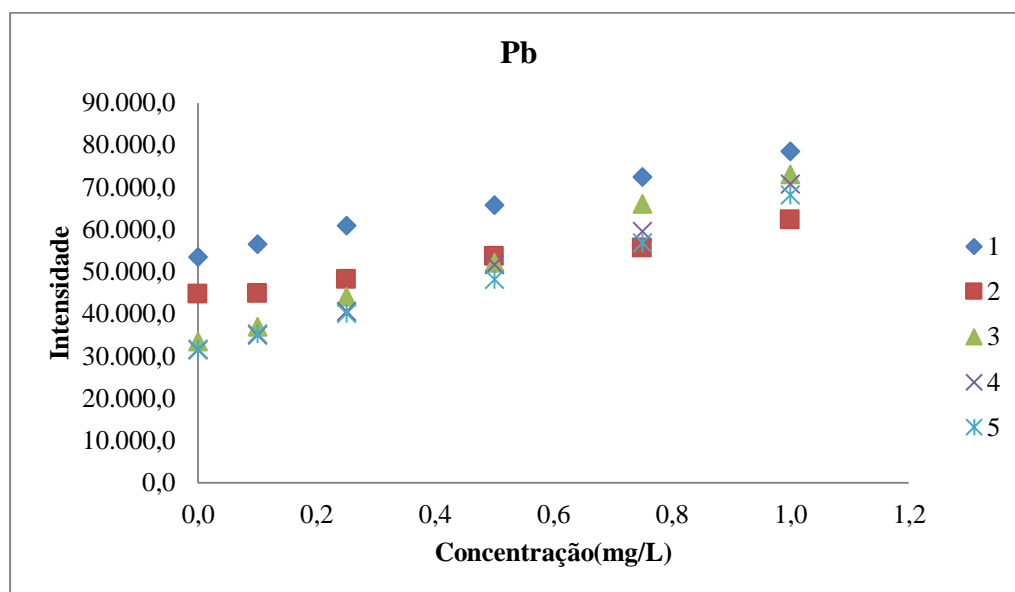


Figura 9.2 - Curvas das 5 calibrações para o chumbo.

Tabela 9.8 - Dados das curvas de calibração do chumbo.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	24.501	54.071	0,999	0,997	0,06	0,17
Calibração 2	17.581	43.970	0,989	0,978	0,05	0,15
Calibração 3	40.599	33.420	0,996	0,993	0,03	0,08
Calibração 4	39.101	31.290	0,999	0,998	0,06	0,18
Calibração 5	35.672	31.319	0,998	0,996	0,09	0,26
Média	31.491	38.814	0,996	0,992	0,05	0,17

Arsénio

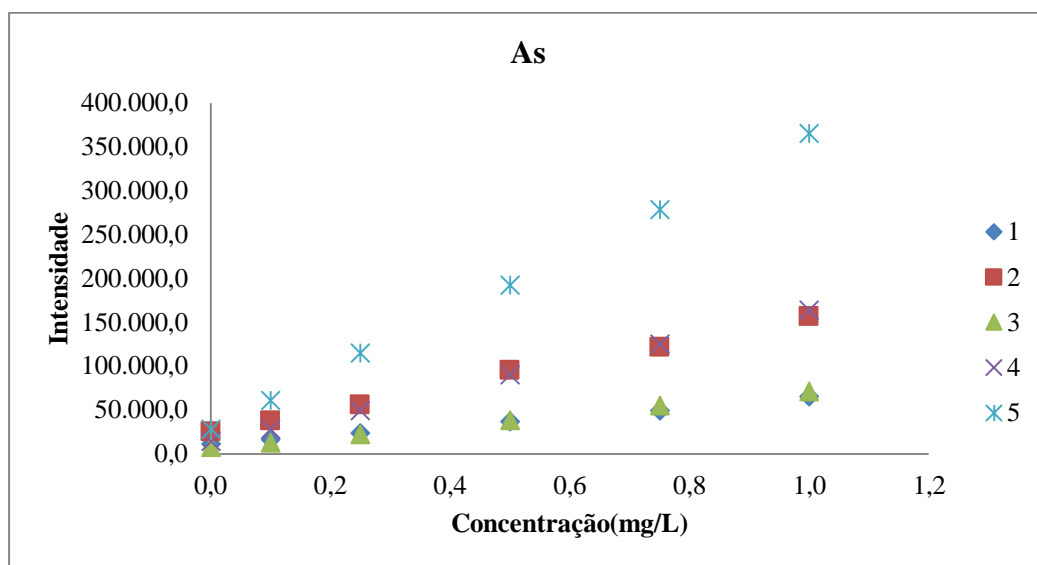


Figura 9.3 - Curvas das 5 calibrações para o arsénio.

Tabela 9.9 - Dados das curvas de calibração do arsénio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	53.245	10.899	0,999	0,997	0,025	0,076
Calibração 2	131.807	25.119	0,999	0,998	0,021	0,064
Calibração 3	63.981	6.957	1,000	1,000	0,022	0,066
Calibração 4	150.508	13.461	1,000	1,000	0,010	0,030
Calibração 5	335.634	28.076	1,000	1,000	0,002	0,006
Média	147.035	16.902	0,999	0,999	0,016	0,048

Mercúrio

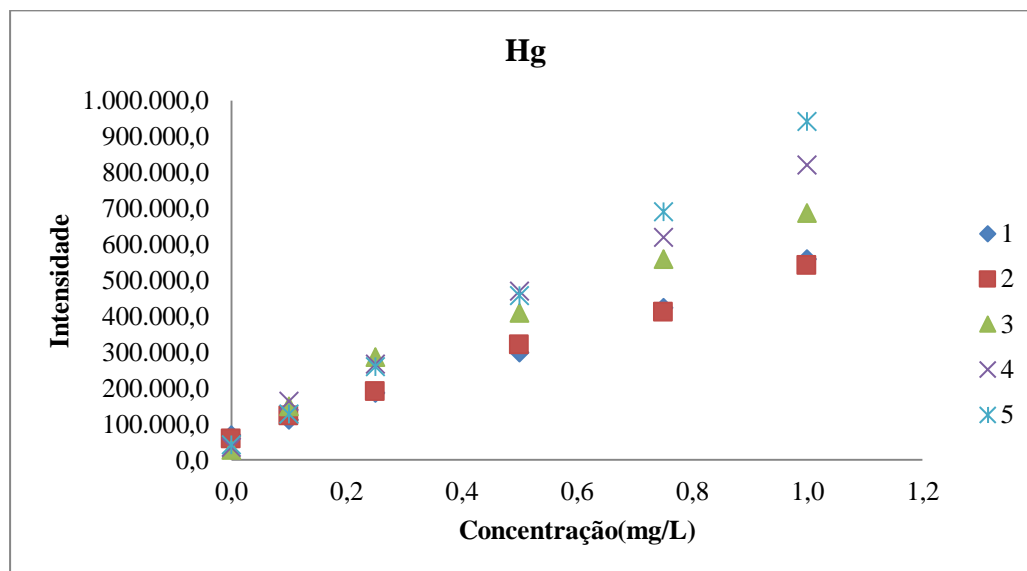


Figura 9.4 - Curvas das 5 calibrações para o mercúrio.

Tabela 9.10 - Dados das curvas de calibração do mercúrio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	487.725	63.177	0,999	0,999	0,012	0,036
Calibração 2	470.800	69.488	0,998	0,997	0,001	0,003
Calibração 3	632.034	78.511	0,990	0,981	0,002	0,007
Calibração 4	756.439	67.496	0,997	0,995	0,004	0,011
Calibração 5	888.812	33.915	0,999	0,998	0,000	0,000
Média	647.162	62.517	0,997	0,994	0,004	0,012

Cobalto

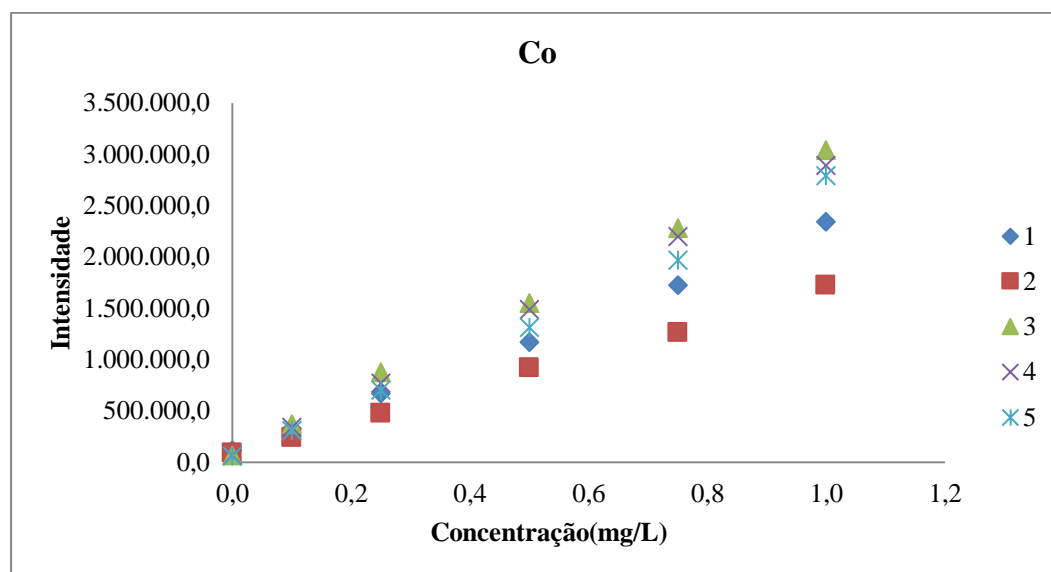


Figura 9.5 - Curvas das 5 calibrações para o cobalto.

Tabela 9.11 - Dados das curvas de calibração do cobalto.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	2.196.889	109.350	0,999	0,999	0,002	0,007
Calibração 2	1.622.960	85.327	0,999	0,999	0,001	0,004
Calibração 3	2.946.044	89.912	1,000	0,999	0,001	0,002
Calibração 4	2.839.739	64.741	1,000	1,000	0,002	0,005
Calibração 5	2.681.290	30.646	0,999	0,997	0,003	0,009
Média	2.457.384	75.995	0,999	0,999	0,002	0,005

Vanádio

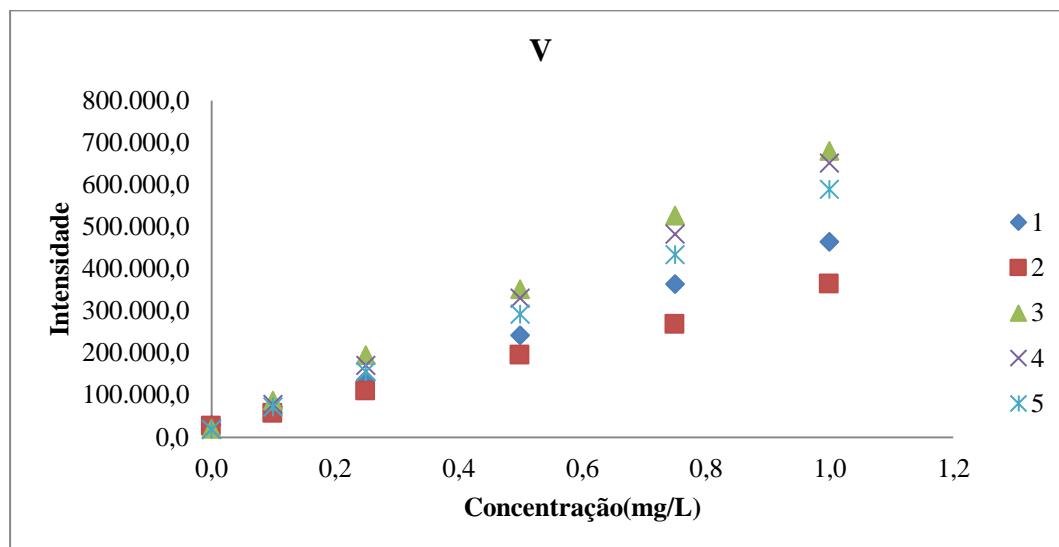


Figura 9.6- Curvas das 5 calibrações para o vanádio.

Tabela 9.12 - Dados das curvas de calibração do vanádio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	438.379	27.111	1,000	0,999	0,002	0,006
Calibração 2	334.827	24.032	0,999	0,999	0,002	0,007
Calibração 3	662.466	22.414	1,000	1,000	0,002	0,005
Calibração 4	630.600	14.547	1,000	1,000	0,004	0,013
Calibração 5	567.645	13.127	1,000	0,999	0,004	0,011
Média	526.783	20.246	1,000	0,999	0,003	0,008

Níquel

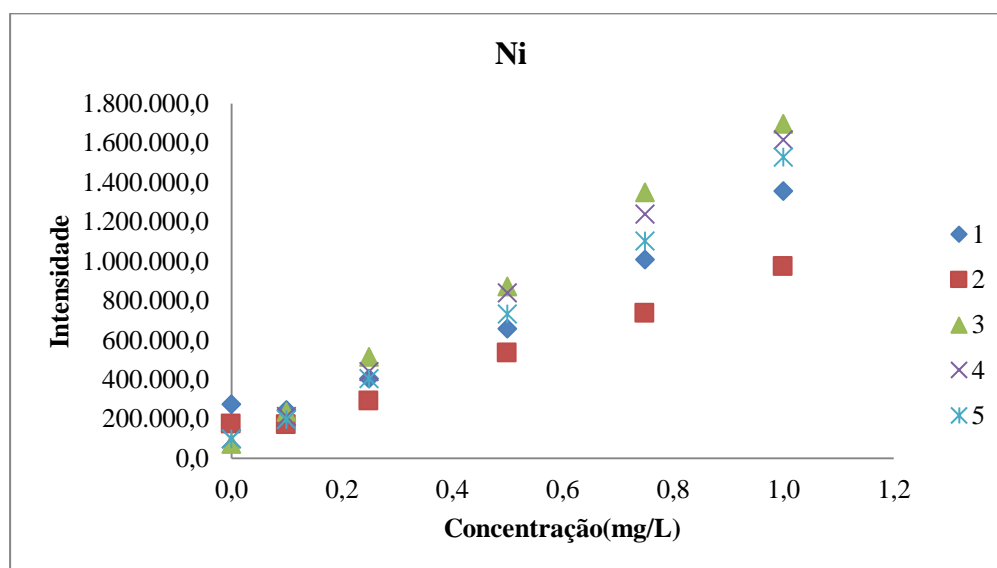


Figura 9.7- Curvas das 5 calibrações para o níquel.

Tabela 9.13 - Dados das curvas de calibração do níquel.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	1.128.327	167.808	0,988	0,976	0,005	0,015
Calibração 2	835.779	115.427	0,994	0,989	0,004	0,013
Calibração 3	1.638.471	79.351	0,999	0,998	0,001	0,004
Calibração 4	1.541.600	72.071	1,000	0,999	0,003	0,011
Calibração 5	1.426.354	58.025	0,998	0,996	0,002	0,005
Média	1.314.106	98.536	0,996	0,992	0,003	0,010

Taládio

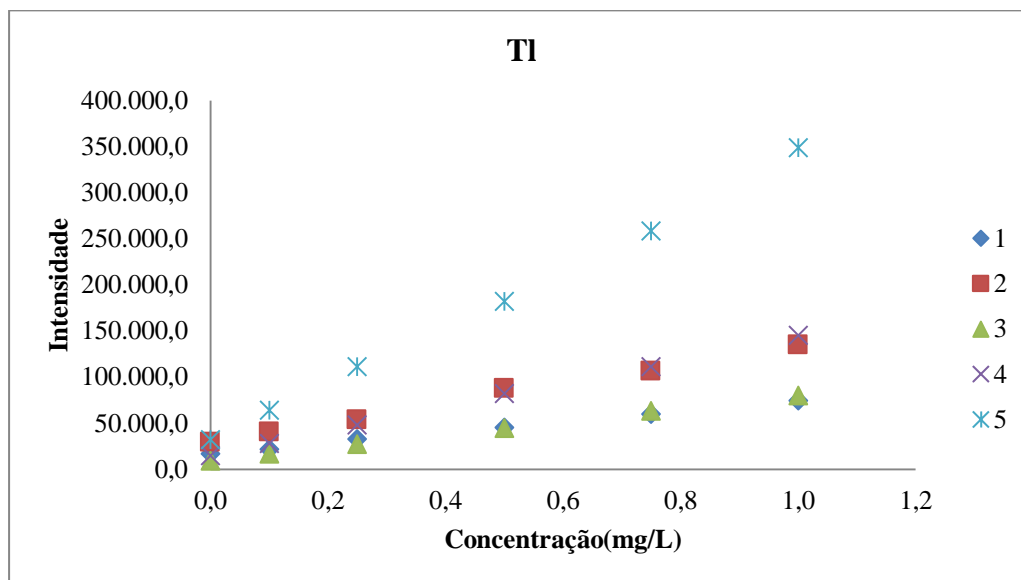


Figura 9.8 - Curvas das 5 calibrações para o taládio.

Tabela 9.14 - Dados das curvas de calibração do taládio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	57.112	16.638	0,999	0,998	0,011	0,034
Calibração 2	105.615	29.296	0,998	0,996	0,020	0,061
Calibração 3	71.560	8.777	1,000	1,000	0,009	0,027
Calibração 4	129.615	15.003	1,000	0,999	0,010	0,029
Calibração 5	311.032	31.056	0,999	0,999	0,008	0,025
Média	134.987	20.154	0,999	0,998	0,012	0,035

Ouro

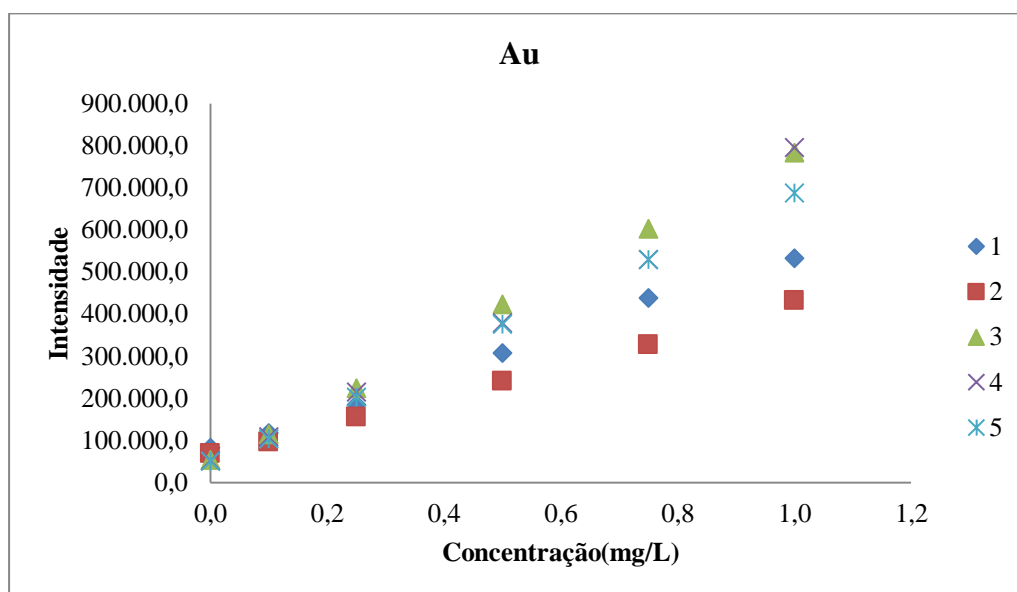


Figura 9.9 - Curvas das 5 calibrações para o ouro.

Tabela 9.15 - Dados das curvas de calibração do ouro.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	464.122	74.888	0,999	0,998	0,017	0,052
Calibração 2	362.720	62.021	0,999	0,998	0,006	0,017
Calibração 3	739.682	45.594	1,000	1,000	0,001	0,003
Calibração 4	720.588	33.576	0,995	0,989	0,001	0,002
Calibração 5	644.837	45.036	1,000	1,000	0,005	0,015
Média	586.390	52.223	0,998	0,997	0,006	0,018

Paládio

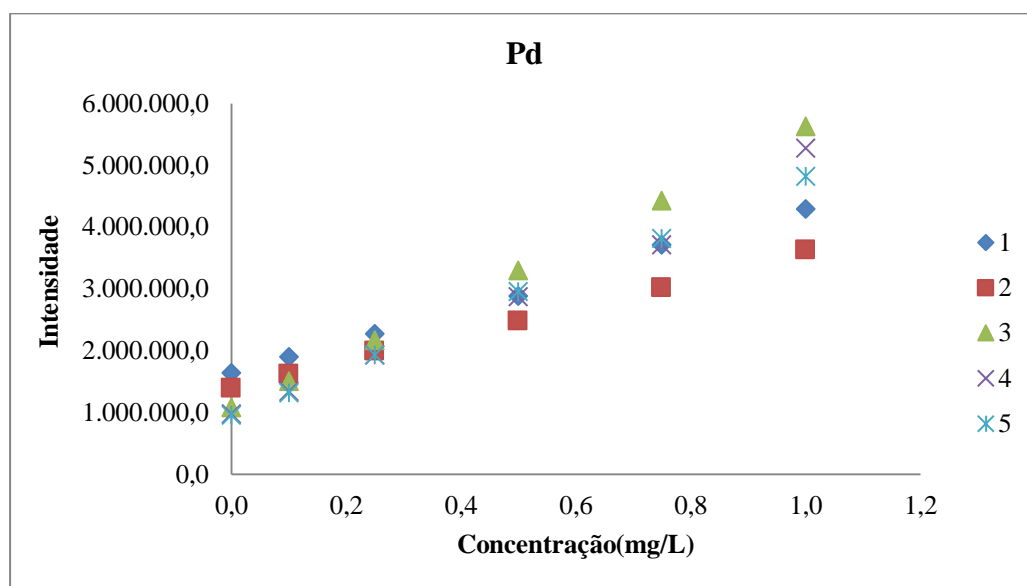


Figura 9.10 - Curvas das 5 calibrações para o paládio.

Tabela 9.16 - Dados das curvas de calibração do paládio.

	m	b	R	R²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	2.693.211	1.613.658	0,999	0,997	0,03	0,10
Calibração 2	2.199.270	1.399.199	0,999	0,999	0,00	0,01
Calibração 3	4.539.426	1.045.566	1,000	1,000	0,01	0,03
Calibração 4	4.125.001	893.597	0,994	0,988	0,01	0,03
Calibração 5	3.866.282	953.908	1,000	0,999	0,01	0,02
Média	3.484.638	1.181.186	0,998	0,997	0,01	0,04

Írídio

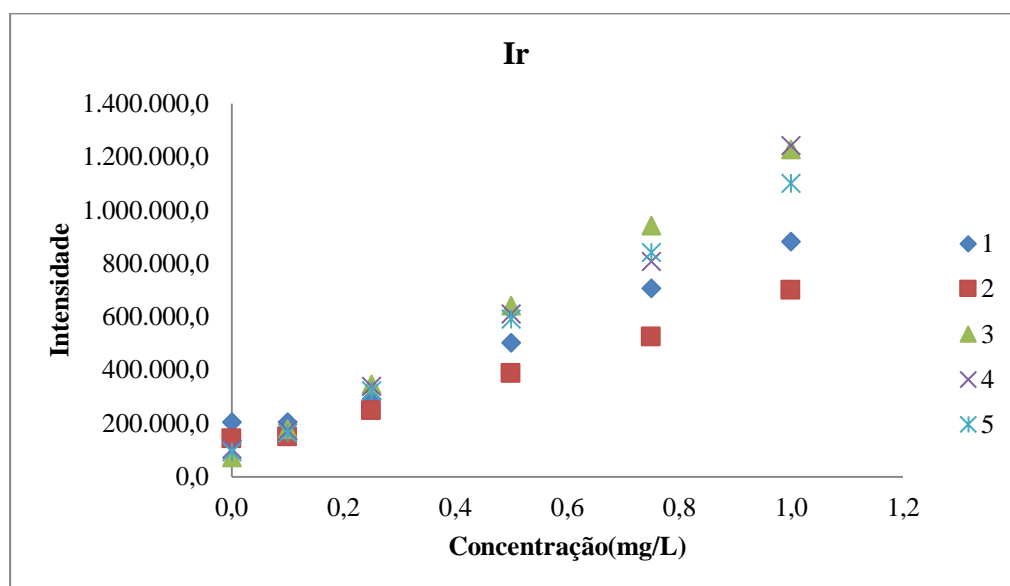


Figura 9.11 - Curvas das 5 calibrações para o irídio.

Tabela 9.17 - Dados das curvas de calibração do irídio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	721.192	151.199	0,993	0,987	0,007	0,022
Calibração 2	569.065	110.626	0,996	0,992	0,005	0,016
Calibração 3	1.162.446	63.153	1,000	1,000	0,000	0,001
Calibração 4	1.101.568	66.935	0,992	0,985	0,001	0,002
Calibração 5	1.020.935	75.394	1,000	0,999	0,005	0,016
Média	915.041	93.461	0,996	0,992	0,004	0,011

Ósmio

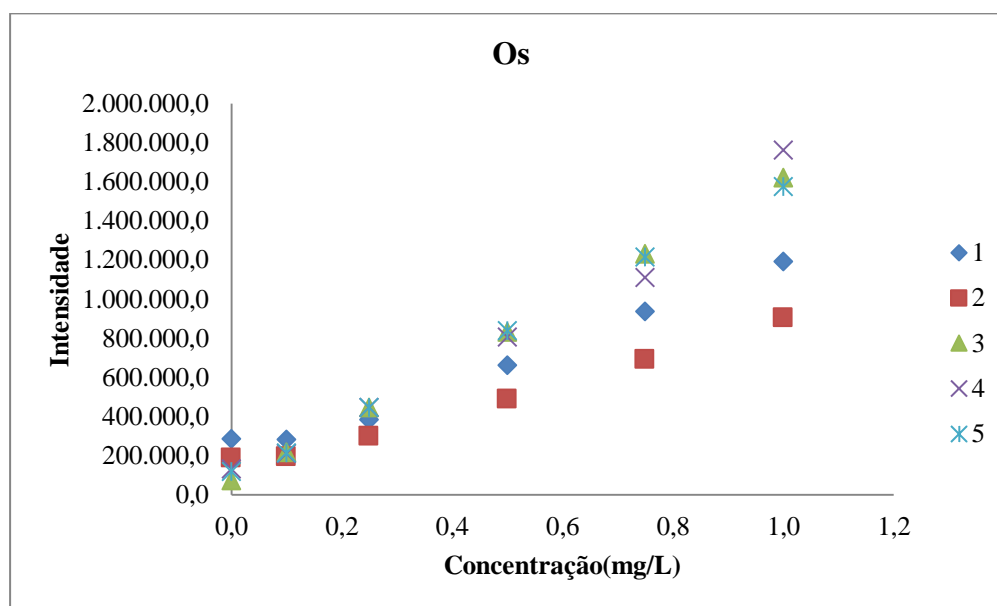


Figura 9.12 - Curvas das 5 calibrações para ósmio.

Tabela 9.18 - Dados das curvas de calibração do ósmio.

	m	b	R	R²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	961.000	207.699	0,992	0,983	0,020	0,059
Calibração 2	741.555	138.903	0,995	0,989	0,006	0,018
Calibração 3	1.553.280	63.566	1,000	1,000	0,003	0,010
Calibração 4	1.573.624	61.837	0,990	0,979	0,004	0,013
Calibração 5	1.488.960	89.831	0,999	0,999	0,003	0,008
Média	1.263.684	112.367	0,995	0,990	0,007	0,022

Ródio

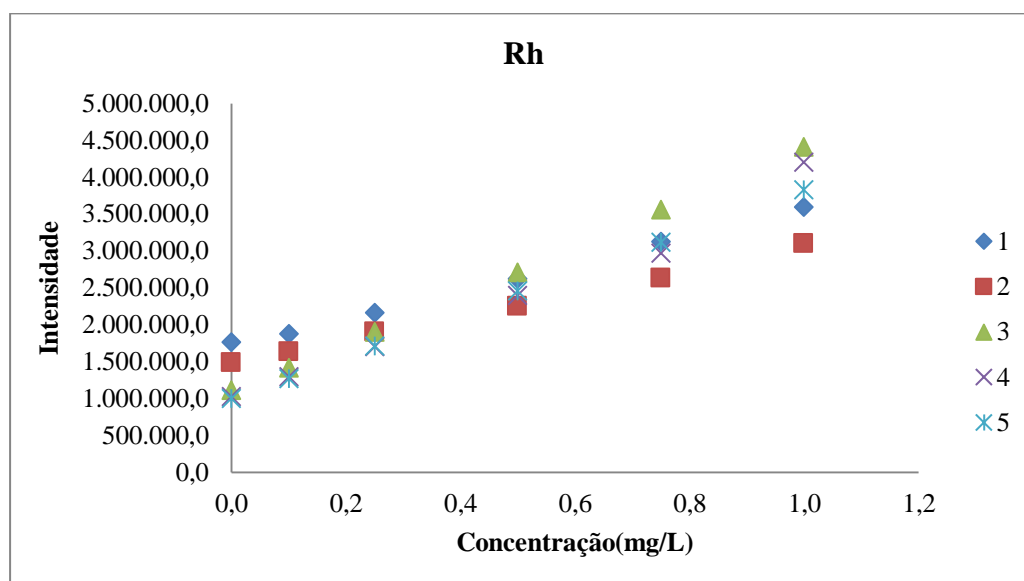


Figura 9.13 - Curvas das 5 calibrações para ródio.

Tabela 9.19 - Dados das curvas de calibração do ródio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	1.873.184	1.710.726	0,999	0,999	0,04	0,12
Calibração 2	1.587.610	1.474.995	0,999	0,998	0,03	0,09
Calibração 3	3.301.514	1.084.974	1,000	1,000	0,03	0,09
Calibração 4	3.027.137	950.985	0,991	0,983	0,01	0,04
Calibração 5	2.837.588	997.613	1,000	1,000	0,02	0,06
Média	2.525.407	1.243.859	0,998	0,996	0,03	0,08

Rutênio

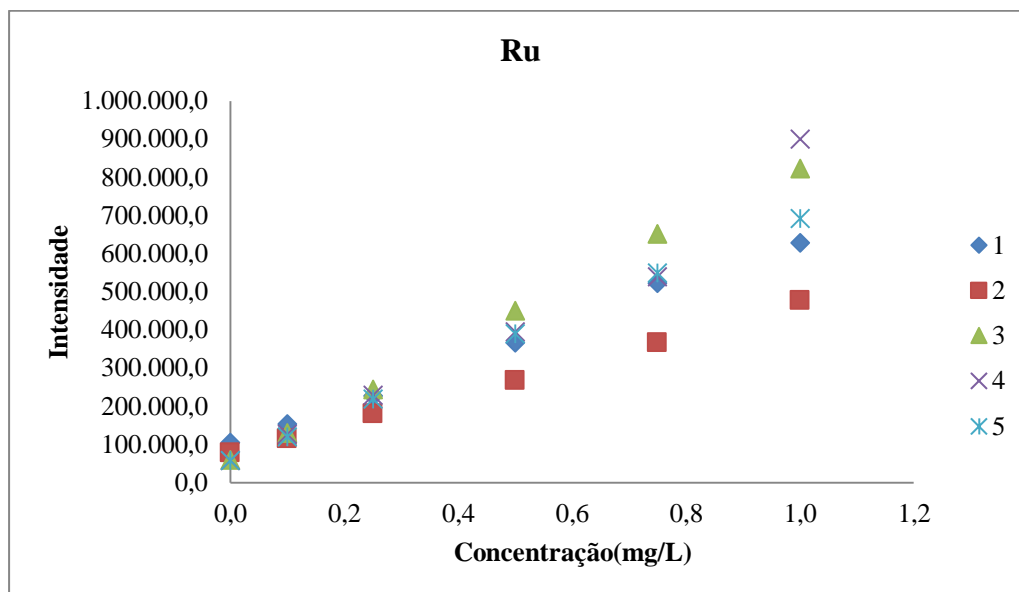


Figura 9.14 - Curvas das 5 calibrações para o rutênio.

Tabela 9.20 - Dados das curvas de calibração do rutênio.

	m	b	R	R²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	537.958	100.699	0,999	0,998	0,004	0,011
Calibração 2	395.153	76.512	0,999	0,999	0,011	0,033
Calibração 3	776.557	56.758	1,000	0,999	0,003	0,011
Calibração 4	788.586	33.295	0,984	0,969	0,006	0,018
Calibração 5	642.289	60.240	1,000	0,999	0,006	0,019
Média	628.109	65.501	0,996	0,993	0,006	0,018

Selênio

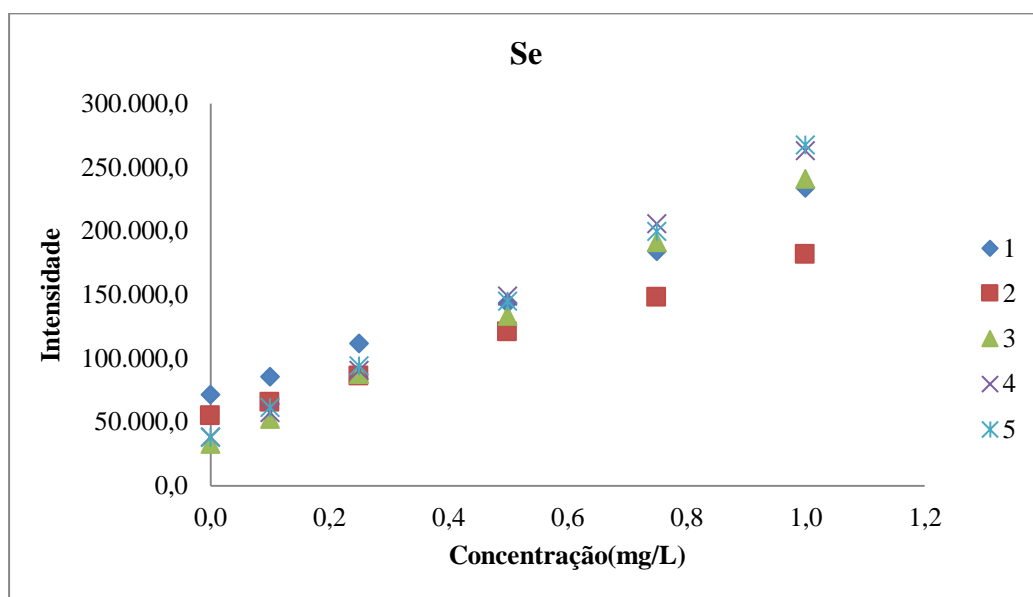


Figura 9.15 - Curvas das 5 calibrações para o selênio.

Tabela 9.21 - Dados das curvas de calibração do selênio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	158.619	69.343	0,998	0,995	0,02	0,05
Calibração 2	127.264	54.065	0,999	0,999	0,01	0,04
Calibração 3	208.398	32.466	1,000	0,999	0,01	0,04
Calibração 4	226.566	35.567	1,000	1,000	0,01	0,02
Calibração 5	224.538	36.698	0,999	0,998	0,01	0,04
Média	189.077	45.628	0,999	0,998	0,01	0,04

Prata

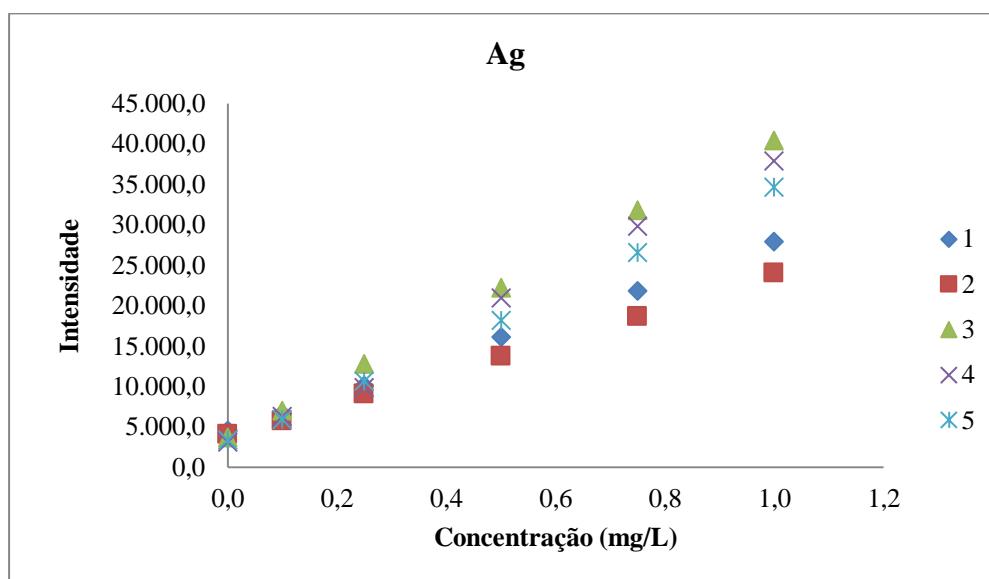


Figura 9.16 - Curvas das 5 calibrações para a prata.

Tabela 9.22 - Dados das curvas de calibração da prata.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	23.369	4.382	1,000	1,000	0,02	0,06
Calibração 2	19.902	3.911	1,000	0,999	0,03	0,08
Calibração 3	37.122	3.560	1,000	1,000	0,02	0,05
Calibração 4	35.616	2.536	0,998	0,996	0,02	0,05
Calibração 5	31.519	2.879	1,000	0,999	0,01	0,02
Média	29.506	3.454	0,999	0,999	0,02	0,05

Platina

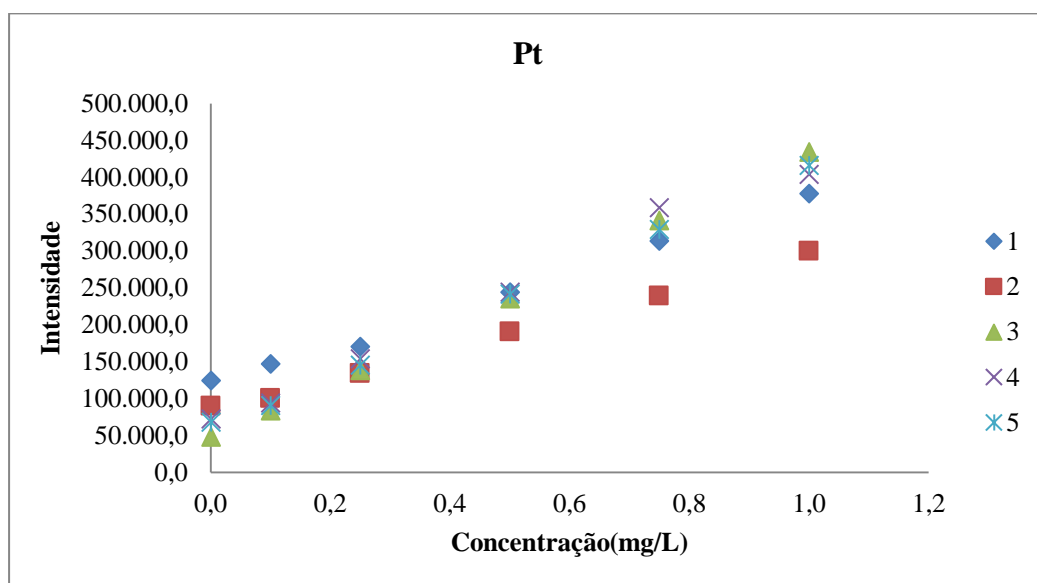


Figura 9.17 - Curvas das 5 calibrações para a platina.

Tabela 9.23 - Dados das curvas de calibração da platina.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	257.669	117.396	0,998	0,996	0,12	0,37
Calibração 2	212.755	82.822	0,999	0,997	0,09	0,27
Calibração 3	390.144	43.816	1,000	0,999	0,01	0,02
Calibração 4	352.823	67.686	0,994	0,989	0,04	0,13
Calibração 5	355.842	60.495	0,999	0,999	0,01	0,04
Média	313.847	74.443	0,998	0,996	0,05	0,17

Lítio

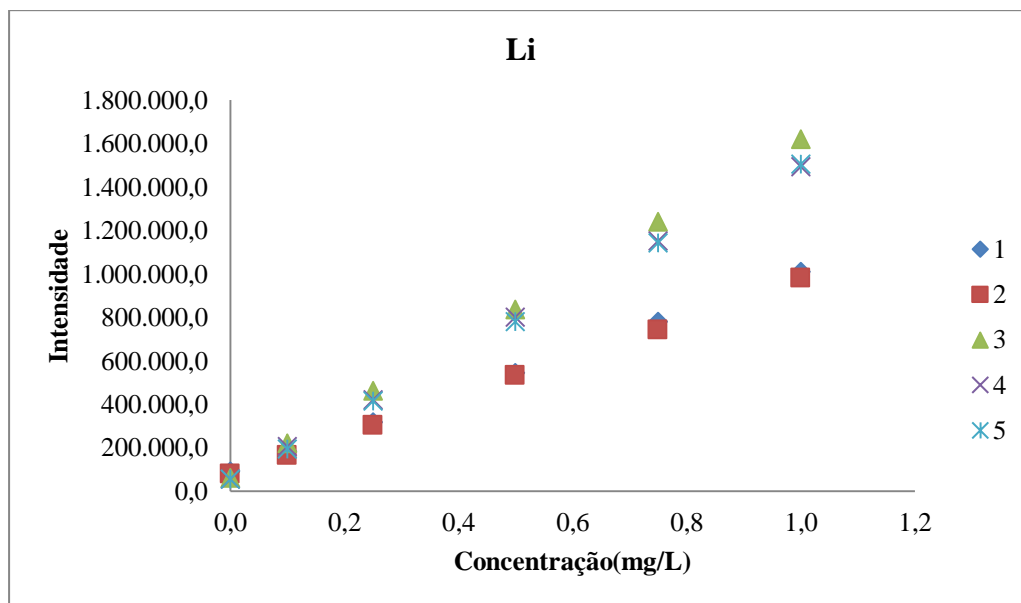


Figura 9.18 - Curvas das 5 calibrações para o lítio.

Tabela 9.24 - Dados das curvas de calibração do lítio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	918.902	91.390	1,000	1,000	0,004	0,011
Calibração 2	900.026	79.513	1,000	1,000	0,022	0,067
Calibração 3	1.555.749	67.244	1,000	1,000	0,007	0,020
Calibração 4	1.442.264	64.427	1,000	1,000	0,003	0,009
Calibração 5	1.451.304	54.740	1,000	1,000	0,002	0,005
Média	1.253.649	71.463	1,000	1,000	0,007	0,022

Antimônio

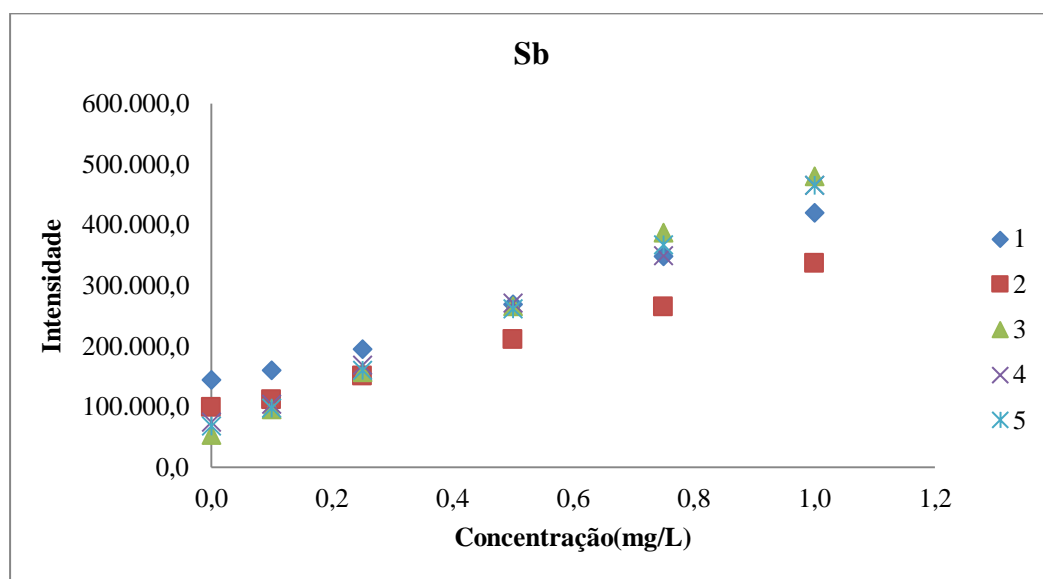


Figura 9.19 - Curvas das 5 calibrações para o antimônio.

Tabela 9.25 - Dados das curvas de calibração do antimônio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	283.099	133.092	0,998	0,995	0,007	0,022
Calibração 2	238.379	91.851	0,999	0,997	0,025	0,077
Calibração 3	433.540	51.443	1,000	0,999	0,010	0,032
Calibração 4	388.100	70.008	0,999	0,998	0,017	0,053
Calibração 5	403.686	61.447	1,000	0,999	0,003	0,010
Média	349.361	81.568	0,999	0,998	0,013	0,039

Bário

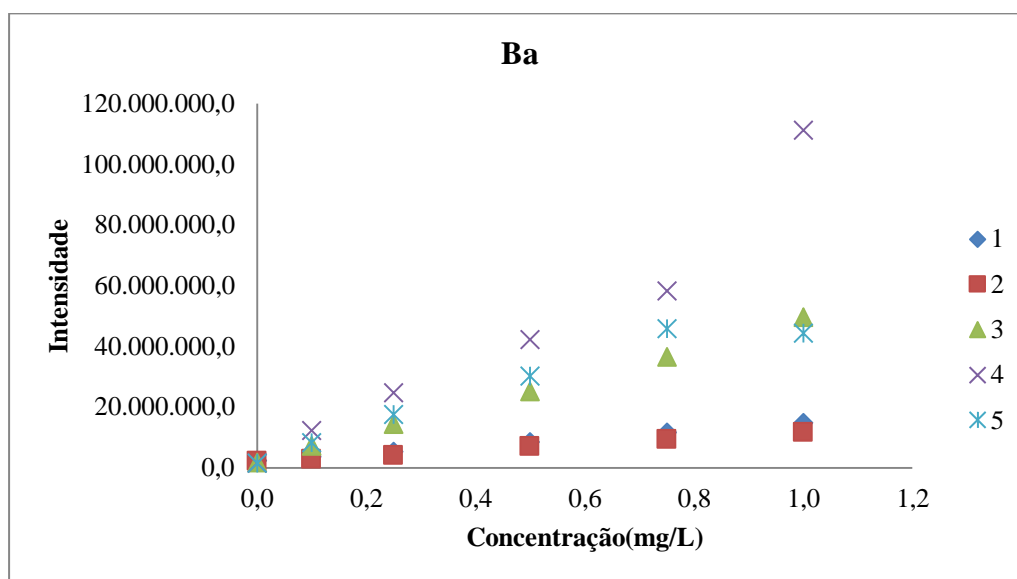


Figura 9.20 - Curvas das 5 calibrações para o bário.

Tabela 9.26 - Dados das curvas de calibração do bário.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	12.466.442	2.192.747	1,000	1,000	0,004	0,012
Calibração 2	9.745.502	1.835.760	0,999	0,998	0,001	0,004
Calibração 3	46.920.139	1.936.209	0,999	0,999	0,001	0,004
Calibração 4	98.976.190	-1.292.342	0,971	0,942	0,000	0,001
Calibração 5	46.230.042	4.469.238	0,969	0,939	0,001	0,002
Média	42.867.663	1.828.322	0,988	0,975	0,002	0,005

Molibdênio

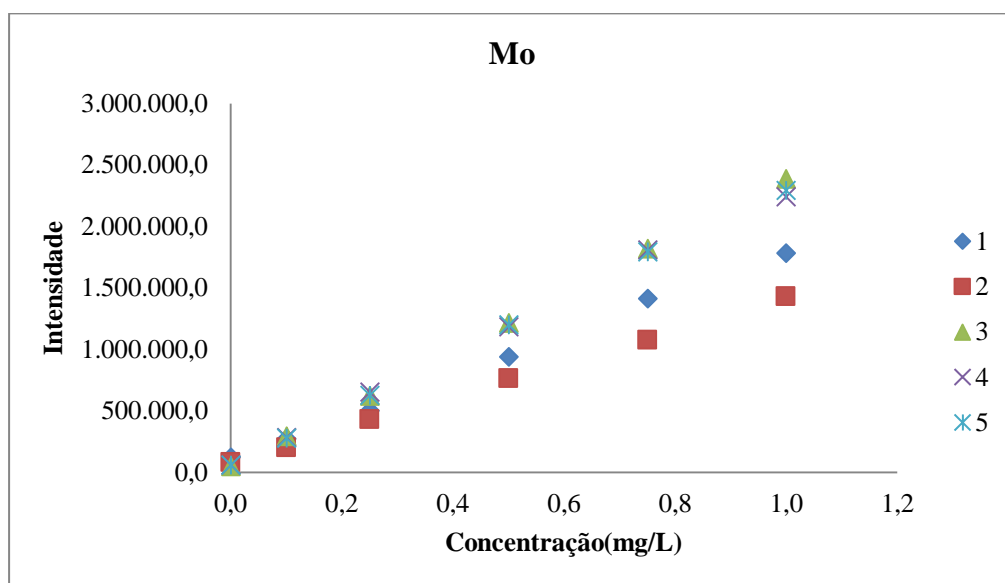


Figura 9.21 - Curvas das 5 calibrações para o molibdênio.

Tabela 9.27 - Dados das curvas de calibração do molibdênio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	1.698.988	97.712	0,999	0,999	0,021	0,063
Calibração 2	1.345.787	75.055	1,000	0,999	0,002	0,008
Calibração 3	2.344.181	44.838	1,000	1,000	0,001	0,004
Calibração 4	2.217.807	73.451	0,999	0,998	0,001	0,002
Calibração 5	2.262.327	57.729	1,000	0,999	0,000	0,001
Média	1.973.818	69.757	1,000	0,999	0,005	0,016

Cobre

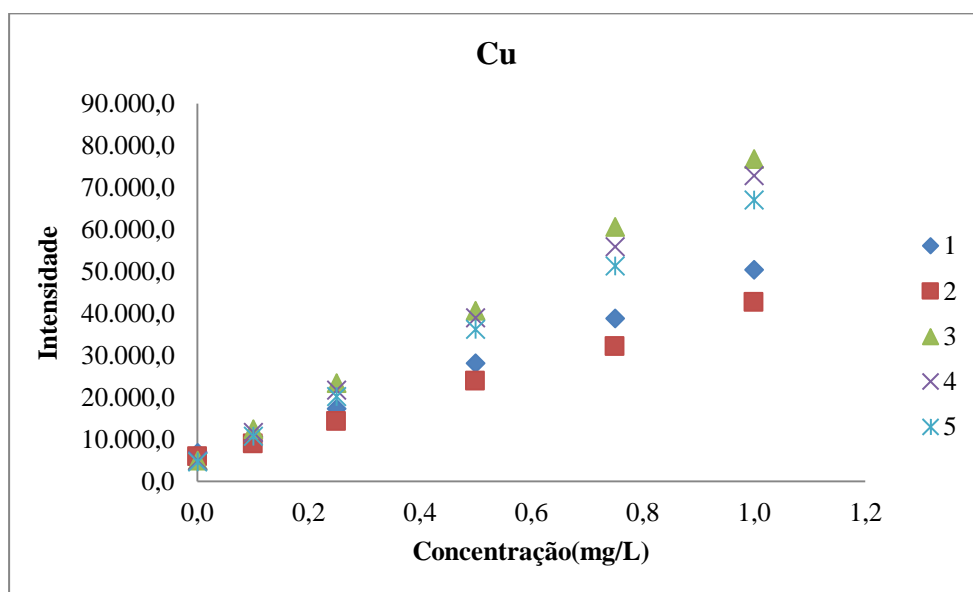


Figura 9.22 - Curvas das 5 calibrações para o cobre.

Tabela 9.28 - Dados das curvas de calibração do cobre.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	43.654	6.317	1,000	1,000	0,01	0,03
Calibração 2	36.592	5.307	0,999	0,999	0,01	0,04
Calibração 3	72.382	4.994	1,000	0,999	0,02	0,05
Calibração 4	68.025	4.750	1,000	1,000	0,02	0,05
Calibração 5	62.404	4.543	1,000	1,000	0,01	0,05
Média	56.611	5.182	1,000	1,000	0,01	0,04

Estanho

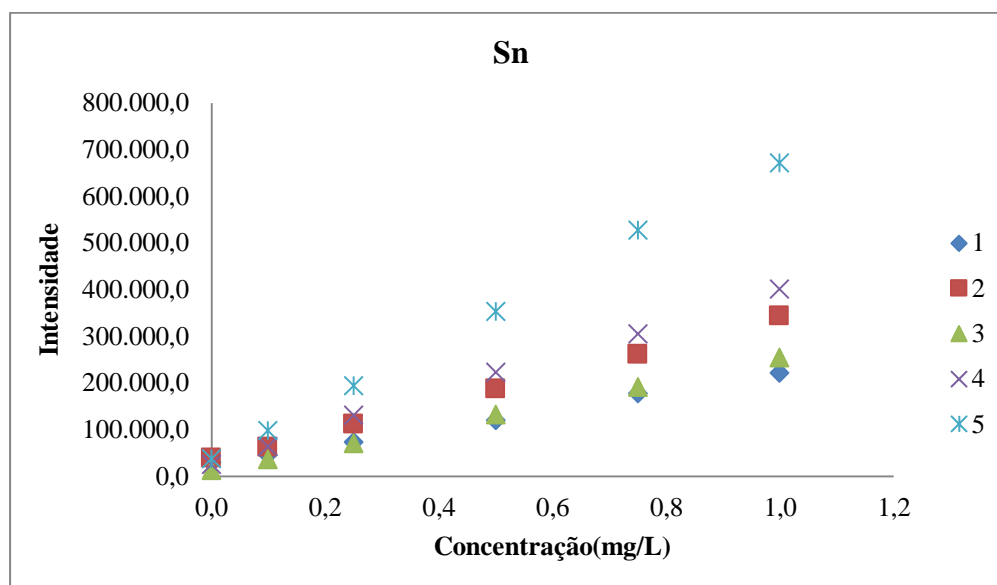


Figura 9.23 - Curvas das 5 calibrações para o estanho.

Tabela 9.29 - Dados das curvas de calibração do estanho.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	195.250	26.801	0,999	0,998	0,016	0,050
Calibração 2	305.700	35.252	1,000	0,999	0,018	0,055
Calibração 3	241.206	11.863	1,000	1,000	0,003	0,011
Calibração 4	372.888	30.092	0,999	0,999	0,007	0,023
Calibração 5	641.403	35.825	1,000	0,999	0,008	0,025
Média	351.289	27.967	1,000	0,999	0,011	0,033

Crômio

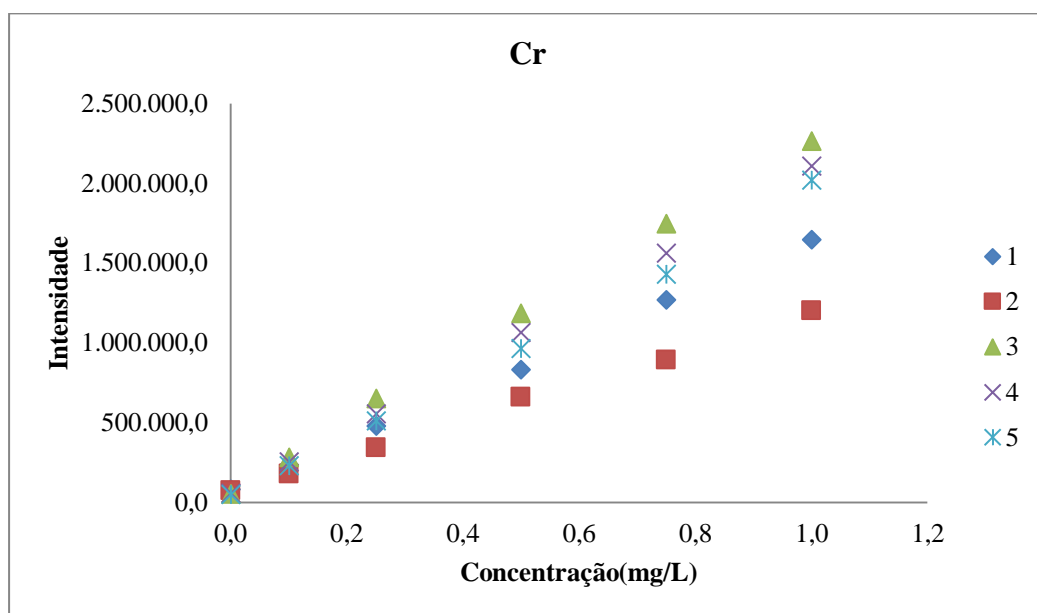


Figura 9.24 - Curvas das 5 calibrações para o crômio.

Tabela 9.30 - Dados das curvas de calibração do crômio.

	m	b	R	R ²	LD (ppm)	LQ (ppm)
Calibração 1	1.568.518	74.540	1,000	0,999	0,002	0,006
Calibração 2	1.125.896	66.325	0,999	0,999	0,017	0,051
Calibração 3	2.214.662	69.169	1,000	0,999	0,000	0,001
Calibração 4	2.044.288	44.922	1,000	1,000	0,008	0,024
Calibração 5	1.939.774	24.355	0,999	0,998	0,003	0,010
Média	1.778.628	55.862	0,999	0,999	0,006	0,018